

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1924-1925 N° 39

TRAITEMENT DE L'INSOMNIE ET DE LA DOULEUR

PAR

L'ISOPROPYL-PROPÉNYL-BARBITURATE D'AMIDOPYRINE
(ALLONAL)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 4 Décembre 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gaston ESTIVAL

né à FIRMY (Aveyron) le 1^{er} Juin 1900



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1924

TRAITEMENT DE L'INSOMNIE ET DE LA DOULEUR
PAR
L'ISOPROPYL-PROPÉNYL-BARBITURATE D'AMIDOPYRINE
— ALLONAL —



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552621_0100

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1924-1925 N° 39

TRAITEMENT DE L'INSOMNIE ET DE LA DOULEUR

PAR

L'ISOPROPYL-PROPÉNYL-BARBITURATE d'AMIDOPYRINE
(ALLONAL)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 4 Décembre 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gaston ESTIVAL

né à FIRMY (Aveyron) le 1^{er} Juin 1900



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1924

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LÉPINE.
Assesseur	M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LÉPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	WEIL.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	MOREL.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	MOURIQUAND.
Médecine légale	PAVIOT.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique, Hydologie et Climatologie.....	Etienne MARTIN.
Pharmacologie	COURMONT (P.).
	PIC.
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale	BARRAL.
— — — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. PATEL.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Chirurgie expérimentale	X.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	COTTE.	CORDIER (V.).	MAZEL.
THEVENOT (Léon)	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
GARIN.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
SAVY.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (André).
FROMENT.	FLORENCE (G.).	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
THEVENOT (Lucien).	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
PIÉRY.			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. J. LÉPINE, président ; FROMENT, assesseur ;
ROUBIER et FAVRE, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE
DE MES GRANDS-PARENTS ET DE MON ONCLE.

Témoignage de mon pieux souvenir.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

Je vous dois tout.

Votre tendresse toujours en éveil,
votre bonté inépuisable, vos incessants sacrifices sont à jamais gravés dans mon cœur.

Acceptez cet humble témoignage de ma reconnaissance infinie et de mon profond amour filial.

A MON FILLEUL JEAN SUCRET

Elève au Lycée de Rodez

En gage de ma grande affection.

A MES COUSINS

A MES COUSINES

A MES ONCLES

A MES TANTES

A MONSIEUR B. SIMAN

Professeur d'Espagnol au Lycée de Rodez.

La paternelle bonté qu'il nous a toujours témoignée, ne s'est jamais démentie. Nous sommes fier de sa sympathie affectueuse et le prions d'être assuré de notre reconnaissance infinie.

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEPINE

*Professeur de clinique neurologique et psychiatrique.
Doyen de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie.
Chevalier de la Légion d'Honneur.*

Il nous fit le très grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse
et nous réserva toujours un accueil
bienveillant. Qu'il nous permette de
lui offrir, avec l'hommage de notre
grande admiration, l'expression de
nos remerciements respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FROMENT

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Pour son accueil toujours si bien-
veillant, et l'enseignement précieux
reçu dans ses intéressantes cliniques
de neurologie.

A MES JUGES

A MES MAÎTRES DES FACULTÉS

ET DES HÔPITAUX DE TOULOUSE ET DE LYON

AVANT - PROPOS

Avant d'aborder le sujet de notre travail, nous ne saurions manquer à une respectueuse tradition, à un devoir qu'il nous est agréable de remplir. Une large part de nos meilleurs souvenirs est réservée à nos Maîtres qui ont tant contribué à notre instruction et à notre éducation. Qu'ils reçoivent ici l'expression de notre profonde gratitude pour l'enseignement dévoué que nous avons reçu d'eux et l'extrême bienveillance qu'ils nous ont si souvent témoignée.

Si, à la veille de terminer nos études médicales, quelque pensée peut nous consoler de perdre ces précieux guides, c'est celle certainement de trouver enfin une occasion de leur affirmer notre reconnaissance.

A tous ceux qui nous ont aidé de leurs conseils, à nos Maîtres du Lycée de Rodez, de la Faculté et des Hôpitaux de Toulouse et de Lyon, j'adresse un profond et reconnaissant merci.

Merci particulièrement à ceux dont l'obligeance aimable et les connaissances étendues, nous ont facilité l'élaboration de ce travail ; à M. le Professeur

Lépine, qui a bien voulu en accepter la présidence, à M. le Professeur Froment, qui nous a toujours réservé le meilleur accueil et qui nous a permis de recueillir quelques observations dans son service. Merci enfin à notre excellent ami, le Docteur Albouy, pour l'aide si dévouée qu'il nous a apportée dans l'essai de notre médicament.

Et pourrions-nous terminer cette page sans assurer à nouveau nos amis de l'inaltérabilité de nos sentiments, que ne saura jamais démentir la distance mise entre nous par les hasards de la vie. Nous gardons bien l'espoir de les rencontrer souvent pour évoquer ensemble les vieux souvenirs de cette belle vie d'étudiant, à laquelle, non sans quelques regrets, nous disons adieu aujourd'hui.

TRAITEMENT DE L'INSOMNIE ET DE LA DOULEUR
PAR
L'ISOPROPYL-PROPÉNYL-BARBITURATE D'AMIDOPYRINE
— ALLONAL —

INTRODUCTION

L'insomnie ou agrypnie est la diminution ou la suppression du sommeil. Le sommeil est un acte naturel, essentiellement réparateur, indispensable à la vie de l'organisme tout entier et, en particulier, à la vie de la cellule nerveuse; aussi l'on conçoit aisément que ses perturbations soient toujours le prélude ou l'indice de troubles plus ou moins graves de la santé.

Le sommeil est un besoin impérieux, dont l'homme, pas plus qu'aucun être vivant, y compris les végétaux, ne peuvent se dispenser. La nécessité d'un sommeil régulier, pour se maintenir en bonne santé, a été reconnue depuis longtemps par les esprits observateurs, comme nous le montre cet aphorisme de l'Ecole de Salerne :

« *Septem horas dormire sat est juvenique senique.* »

Dans les temps les plus reculés, les anciens avaient apprécié les bienfaits nécessaires du sommeil. Ils l'appelaient bienfaisant, réparateur, ils cherchaient

à le produire artificiellement, lorsqu'il manquait et le pavot était l'attribut de Morphée. Les héros d'Homère retrouvaient en dormant la force nécessaire aux nouveaux combats ; par les rêves, ils connaissaient les ordres des Dieux. Le sommeil avait donc pour eux des vertus matérielles et occultes.

De leur côté, les physiologistes ont de tout temps proclamé l'importance du sommeil. « Le besoin de sommeil, dit Béclard, est, comme le besoin d'aliments, un besoin de conservation. » Les hygiénistes ne sont pas moins explicites : pour Michel Lévy, « l'influence bienfaisante du sommeil s'étend à toute l'économie, il la retrempe, il la régénère » ; pour Arnauld, la privation du sommeil, ne serait-elle que partielle, qu'elle abrègerait l'existence.

On sait, d'autre part, combien la privation forcée de sommeil, devient un martyre. Les tortionnaires mettaient en usage ce supplice comme un des plus cruels : le condamné violemment empêché de fermer les yeux, dépérissait rapidement et mourait de cette affreuse torture. « Otez à l'homme le sommeil et l'espérance, a dit un philosophe (?), et il sera le plus malheureux des hommes. »

L'impossibilité de dormir, malgré la volonté qu'on en a, c'est-à-dire l'insomnie, n'est pas moins désastreuse pour la santé. L'insomnie, surtout prolongée, détermine un état habituel d'éréthisme pénible. La sensibilité est exaltée au physique et au moral. Le sujet est anxieux, impatient, agité ; il présente un besoin incessant de mouvement et d'action, et cependant peu d'énergie ; il est particulièrement accessible

aux influences morbigènes et prédisposé aux formes adynamiques des maladies.

Ce bilan des méfaits de l'insomnie, dressé de main de maître par le Professeur MAYET, est vrai, quelle que soit la forme présentée par le sujet : que le sommeil n'arrive qu'après une longue période d'excitation cérébrale, qu'au contraire le réveil survienne après un trop court sommeil, ou bien que le sommeil soit à chaque instant interrompu, les résultats sont sensiblement les mêmes.

Dans une thèse de Montpellier, soutenue en 1867, (*De l'insomnie, de ses causes et de son traitement*), FOUQUET écrit : « L'insomnie est déprimante, elle affaiblit nos forces vitales, fatigue notre intelligence, nous fait reconnaître toute notre fragilité ; elle provoque une sorte d'éréthisme nerveux qui laisse à sa suite les maux de tête, les vertiges, l'épuisement, les névroses, la folie ; sa continuation entraîne l'insomnie opiniâtre, invincible et le malade tombe dans une obtusion des facultés, une hébétude physique et morale qui indique assez quelle atteinte l'insomnie porte à nos facultés mentales, et combien elle menace l'existence même... Elle peut être cause de mort, soit qu'en altérant la santé, elle détermine des affections fatales ; soit qu'elle ait, par la privation du sommeil, épuisé graduellement les ressources de la vie ». La clinique nous donne quotidiennement des preuves de ces vérités.

Le rôle capital que joue le repos dans la reconstitution de l'être, peut être démontré par l'observation

du sommeil de l'enfant. Les premiers jours de la vie sont purement végétatifs ; l'état de somnolence n'est interrompu que par l'allaitement et quelques cris inarticulés. A mesure que l'enfant développe son corps et surtout son système nerveux, les heures de veille augmentent ; mais pendant fort longtemps persiste un besoin de repos prolongé, en rapport avec l'accroissement du corps. Ce sommeil est un état de calme complet que rien ne trouble, si ce n'est la douleur ; il est rarement coupé de rêves et ni le bruit, ni la lumière, ni la position ne l'interrompent.

Si le sommeil physiologique est indispensable à la conservation de la santé, sagement gradué quant à sa durée et à son intensité, selon les besoins immédiats de l'être, il ne l'est pas moins pour recouvrer l'équilibre physique compromis par une maladie ou par des excès. Quand le malade retrouve son sommeil normal, on peut dire qu'il commence à récupérer les forces perdues.

Si le sommeil acquiert une aussi grande importance, on conçoit combien le médecin doit s'attacher à combattre son abolition, l'insomnie. La solution de ce problème ne peut être résolue qu'en remontant, pour chaque cas particulier, à l'étiologie. La thérapeutique ne peut être, en effet, efficace que si elle combat l'élément causal. Les causes de l'insomnie sont très variables, et leur étude est seule capable de guider dans l'application des moyens destinés à y remédier. Les traités classiques nous ont appris, en effet, que l'insomnie est un symptôme très fréquent que l'on trouve dans un grand nombre d'affections ; aussi, ses formes

sont-elles très nombreuses et sous la dépendance de facteurs d'ordres très divers.

Notre but actuel n'est pas d'étudier les théories du sommeil et de l'insomnie, ni de chercher à en expliquer ou à en interpréter le mécanisme, d'ailleurs encore fort mal connu. Nous voulons nous borner à constater cliniquement les principales causes et à donner une classification simple des diverses formes de ce symptôme. Dans ce but, nous adopterons la classification de Martinet :

1° Les insomnies déterminées par la douleur : soit des algies, quel qu'en soit le siège, névralgies, ou même, par exemple, douleurs ostéocopes et céphalées des syphilitiques ;

2° Les insomnies par hyperexcitabilité anormale du système nerveux sous la dépendance :

- a) d'une altération organique du système nerveux,
- b) d'une surexcitation d'origine fonctionnelle,
- c) d'une infection ou d'une intoxication.

Dans le premier groupe, on trouve l'insomnie des méningites, des tumeurs cérébrales, de la paralysie générale. La céphalée est associée à l'insomnie.

Le deuxième groupe est celui des psychonévroses, dont nous reparlerons plus loin. —

Le troisième groupe comprend les infections et les intoxications, insomnies toxiques par excitation directe des cellules cérébrales par le café, le thé, l'alcool. Les insomnies infectieuses peuvent être algiques ou bien dues à l'action des toxines de la maladie causale, ou, dans la convalescence, sous la dépendance de l'hyposthénie neuro-vasculaire.

3° Les insomnies par troubles de la circulation et de la respiration sont celles des cardiaques, des rénaux, des cardio-pulmonaires.

L'insomnie, symptôme banal, secondaire le plus souvent, passe au premier plan dans les psychonévroses. Ce sont toutes les insomnies dites nerveuses dues au surmenage, par idées fixes subconscientes (JANET), des neurasthéniques, des hystériques, des anxieux ou encore l'insomnie simple, ne s'accompagnant d'aucun autre phénomène physique ou psychique notable, le manque de sommeil pur et simple, le non sommeil de Trénel. En dehors de toute excitation extérieure, l'on reste éveillé et cet état peut durer des nuits. Le sommeil diminué dans sa quantité peut l'être encore dans sa qualité et ne procure pas au système nerveux, le repos dont il a besoin.

L'insomnie habituelle peut, en dehors même de l'épuisement physique qu'elle produit, avoir une influence directe chez les névropathes, sur le développement de l'agitation. On se trouve, chez certains de ces malades, en présence d'un cercle vicieux, où l'agitation entretient l'insomnie et l'insomnie exagère l'agitation. Dans les accès aigus des psychoses, elle est un des premiers symptômes qui apparaissent ; par contre, le retour du sommeil à la fin d'une manie, d'une mélancolie est d'un excellent augure et doit être considéré comme le thermomètre de la situation. « Un malade qui dort est à moitié guéri. » (MARTINET.)

Un symptôme aussi énervant, aussi tenace parfois que l'insomnie, a, de tout temps, attiré l'attention des médecins, et on a cherché des moyens propres à le combattre.

Le traitement de l'insomnie est demeuré un des plus lourds problèmes de la thérapeutique, qui devrait avant tout être pathogénique ou étiologique. Malheureusement, en l'état actuel de nos connaissances, ce traitement étiologique est le plus souvent impossible ; et c'est, généralement, au traitement symptomatique, que le médecin doit recourir. Nous ne passerons pas en revue les divers traitements : causal, hygiénique, physique....., qui ont été proposés, pour lutter contre l'insomnie, nous nous contenterons d'insister sur le traitement médicamenteux.

Trois classes de médicaments, à première vue, semblent devoir donner de bons résultats. Nous éliminerons, d'emblée, les anesthésiques dont le but est tout autre. Restent les hypnotiques et les analgésiques.

De nombreux hypnotiques ont été proposés et employés pour combattre ce symptôme et leur but est de provoquer un sommeil, aussi semblable que possible, au sommeil physiologique ; en évitant les effets fâcheux de ces médicaments qui sont en général : les troubles circulatoires, l'hypotension, la réduction de la diurèse et les phénomènes nerveux consécutifs : céphalée, lourdeur de tête, vertiges, somnolence, torpeur, affaiblissement musculaire, titubation et encore les éruptions médicamenteuses et les troubles digestifs.

Si, en général, les hypnotiques employés jusqu'ici, ont donné de bons résultats, à part quelques-uns reconnus comme hôtes dangereux et vite mis de côté, il était des cas où, pour obtenir le sommeil, les doses employées devaient être très élevées. Nous voulons par-

ler des malades chez lesquels la douleur était la cause déterminante de l'insomnie, et aussi de ceux présentant des états psychopathiques s'accompagnant d'agitation plus ou moins intense.

Cependant, un certain nombre d'entr'eux, les hypnotiques barbituriques, possèdent des propriétés sédatives très marquées. Leur emploi s'est rapidement généralisé, et les résultats favorables obtenus sont certainement dus, pour une part, à la double action des barbituriques. Il ne semble cependant pas, que ces hypnotiques constituent le médicament de choix de l'agitation ou de la douleur. Employés à fortes doses, ils sont capables d'amener un état d'hypnose assez marqué pour que le malade n'ait plus de réaction physique traduisant la souffrance ; mais ces fortes doses ne sont pas toujours employées sans quelques inconvénients.

Etudions d'une façon succincte la douleur. Pour qu'il y ait douleur, trois éléments sont nécessaires : un centre de perception, une cause de production et, en général, un conducteur reliant le lieu de production au centre. Le centre peut, dans certains cas, être directement impressionné ; mais c'est là l'exception.

Deux méthodes apparaissent aussitôt pour le traitement de la douleur. On agira, soit sur le lieu de production, soit sur les troncs sensitifs qui en émanent ; le médicament employé produira (ce n'est là qu'une hypothèse), une section physiologique du nerf et le traitement aura atteint son but, ou bien on s'adressera directement au centre de perception.

A ces deux méthodes correspondaient deux clas-

ses de médicaments : ceux employés dans le premier cas étaient des analgésiques, dans le second cas, on s'adressait aux hypnotiques. Il arrivait fréquemment, que l'une des deux méthodes, se montrait tout à fait insuffisante, et après avoir eu recours aux analgésiques, il fallait employer les hypnotiques.

Nombreux sont les malades atteints d'affections très douloureuses (cancers propagés, polynévrites, douleurs tabétiques, crises de coliques néphrétiques même), qui présentent après la sédation des phénomènes douloureux, un état d'anxiété, d'agitation, d'excitation, tel qu'il faut recourir chez eux à la médication hypnotique. Le plus souvent même, l'opium et ses dérivés, morphine, pantopon, etc..., pouvaient seuls permettre à ces malades quelque repos ; or nous savons les nombreux inconvénients qu'il y a à employer ces médicaments, surtout d'une façon prolongée.

Pour ces raisons, il paraissait rationnel de chercher à associer, à un analgésique efficace, un hypnotique peu toxique, qui viendrait prolonger et renforcer son action.

Un certain nombre d'associations ont été étudiées ; mais aucune de celles proposées jusqu'à ce jour n'était exempte d'inconvénients, car pour qu'un produit d'association soit capable de rendre d'importants services, il faut qu'il possède une action thérapeutique certaine et qu'en outre sa toxicité soit faible. Or la toxicité du produit sera surtout celle de l'hypnotique. Il fallait donc trouver un hypnotique, digne de ce nom, à toxicité réduite, pour l'associer à un

analgésique connu, par exemple le pyramidon. On s'est adressé à l'acide isopropylpropénylbarbiturique, longuement étudié, au point de vue physiologique, par MM. les Docteurs WIKI, RITZ..., et dont la toxicité réduite, jointe à une action hypnagogue puissante, en font un hypnotique de choix.

En combinant cet acide à l'amidopyrine, on a obtenu l'isopropyl-propényl-barbiturate d'amidopyrine, spécialisé sous le nom d'allonal. Ce corps possède, non seulement les propriétés hypnagogues des barbituriques et les propriétés analgésiques et sédatives de l'amidopyrine, mais encore, comme nous le verrons au cours des chapitres suivants, cette association a pour résultat de renforcer l'action de chacun de ses composants.

C'est l'étude de ce corps que nous nous proposons de faire dans ce travail.

Nous traiterons, dans un premier chapitre, de son étude chimique.

Le second chapitre sera consacré à son étude pharmacologique.

Dans le troisième, nous en ferons l'étude clinique, dans laquelle nous rapporterons, d'abord les travaux déjà publiés et ensuite nos observations personnelles qui donneront matière au quatrième chapitre : Résultats thérapeutiques et aux conclusions.

CHAPITRE PREMIER

Etude chimique

La synthèse chimique a été particulièrement féconde dans la préparation des substances hypnotiques. Dans ce domaine, il fut créé toute une série de corps qui ont des propriétés spécifiques, que nous ne connaissons pas chez les drogues naturelles.

Il semblerait donc, à première vue, que si le nombre des hypnotiques synthétiques s'est multiplié à ce point, cela est dû à leur imperfection. Cependant, certains d'entr'eux, sont susceptibles de rendre au praticien les services qu'il attend d'eux et ce grand nombre semblerait plutôt dû à ce que, en raison de la diversité de ses causes, le traitement de l'insomnie est toujours fort difficile et délicat, aussi est-il nécessaire d'avoir à sa disposition des hypnotiques nombreux, tant pour approprier, autant que possible, la médication à la cause de l'insomnie, que pour permettre de varier cette médication, afin d'éviter l'accoutumance, lorsque le traitement doit durer longtemps, l'insomnie étant bien souvent liée à des états chroniques.

Si le mécanisme du sommeil naturel était parfaitement connu, si les causes de l'insomnie étaient moins nombreuses et mieux déterminées, il serait sans doute possible de définir le mode d'action des divers hypnotiques, et, partant, de répartir ces médicaments en un certain nombre de groupes physiologiques. Mais nos connaissances, touchant cet ordre de phénomènes, sont trop imprécises, pour qu'on puisse songer à en faire état, pour établir une classification de ce genre.

On a cependant essayé de rattacher la classification des hypnotiques aux deux causes principales, qu'assez arbitrairement d'ailleurs, on reconnaît aux insomnies. D'après cela, il y aurait des hypnotiques directs et des hypnotiques indirects. Les premiers seraient les agents médicamenteux susceptibles de provoquer le sommeil, en modifiant primitivement et directement les centres encéphaliques ; les deuxièmes seraient ceux qui sont capables de faire cesser l'état de veille, en atténuant ou en supprimant complètement les excitations sensibles périphériques dont l'acuité tenait les centres encéphaliques en éveil, soit en agissant sur l'écorce, de manière à empêcher la transmission des perceptions sensibles aux centres proprement dits.

Un certain nombre de médicaments hypnotiques paraissent bien pouvoir, d'emblée, être rangés dans l'une ou l'autre de ces deux classes ; c'est ainsi que les hypnotiques du groupe du sulfonal paraissent constituer le type des hypnotiques directs, de même que le chloral et l'opium, et d'une manière plus générale, les hypnotiques analgésiques ou anesthésiques paraissent devoir être rangés parmi les hypnotiques indirects.

Déjà, cependant, cette interprétation du mode d'action de ces derniers médicaments est quelque peu hypothétique, et mieux vaut, en somme, reconnaître que cette classification est bonne pour l'étude ; mais en fait, impossible à suivre rigoureusement dans la pratique.

A une certaine époque, on attribuait une grande importance à l'état de la circulation cérébrale dans la production du sommeil et l'on avait voulu rattacher l'action des hypnotiques, aux modifications vasculaires que ces médicaments déterminent dans la sphère cérébrale. En vérité, certains hypnotiques produisent de la congestion cérébrale, d'autres de l'anémie cérébrale, et il est, dès lors, impossible de rattacher l'hypnose thérapeutique à des modifications de cette nature.

Les tentatives faites pour rattacher l'action hypnotique des médicaments à leur constitution chimique, n'ont pas encore fourni de base certaine pour une classification rigoureuse de ces médicaments. Sans doute, ainsi que l'ont montré les travaux de BAUMAN et KAST, le groupe des disulfones paraît posséder, au point de vue qui nous occupe, une certaine spécificité pharmacodynamique ; de même le groupement fonctionnel aldéhydique fournit un assez grand nombre d'hypnotiques ; mais on trouve aussi des hypnotiques dans le groupe des alcools tertiaires et dans des groupements fonctionnels encore plus complexes.

SHNEEGANS et VON MEHRING ont signalé la présence fréquente du radical éthyle, C^2H_5 , dans les médicaments hypnogènes ; mais cet élément n'a pas paru suffisant, pour servir de base à une classification rigoureuse.

Si la classification chimique, pas plus que la classification physiologique, n'est irréprochable, il n'en est pas moins vrai, cependant, qu'au point de vue pratique, elle offre certains avantages. Elle permet, en effet, au médecin une évocation rapide et facile des principaux hypnotiques, d'un usage courant. C'est là un avantage appréciable et c'est la raison qui nous engage à emprunter la classification employée par RICHAUD qui groupe les hypnotiques par groupements fonctionnels, c'est-à-dire, d'après leur nature chimique.

- 1° Hypnotiques à groupement fonctionnel aldéhydique : Paraldéhyde, chloral, dérivés du chloral.
- 2° Hypnotiques à groupement fonctionnel cétonique : sulfonals, acétophénone (hypnone).
- 3° Hypnotiques à groupement fonctionnel, alcool tertiaire : hydrate d'amylène.
- 4° Hypnotiques à groupement fonctionnel amine acide : uréthane, hédonal.
- 5° Hypnotiques du groupe des uréides : diéthylmalonylurée (véronal).
- 6° Hypnotiques de nature alcaloïdique : opium, morphine et ses dérivés.

Voici nos médicaments hypnotiques répartis en familles chimiques. Nous allons maintenant abandonner toutes les classes qui n'intéressent pas notre étude,

et retenir seulement la série des hypnotiques uréiques dont nous allons examiner les propriétés et la constitution chimique.

Parmi ces nombreux hypnotiques, que nous venons de classer, les plus fréquemment utilisés sont bien ceux du groupe des uréides, c'est-à-dire qui sont dérivés de l'urée. Ils ont été très étudiés, dans ces dernières années, en raison de leur efficacité et des bons résultats que leur emploi a permis d'obtenir.

Il nous paraît intéressant de résumer d'abord les propriétés générales de ces hypnotiques avant d'aborder leur étude chimique proprement dite. Cette série, en effet, est très complète, elle est très bien établie, au point de vue chimiothérapique et il est certainement intéressant, pour le médecin, de pouvoir rapprocher ou différencier des médicaments dont il est appelé à se servir journellement.

Les faits, aujourd'hui innombrables, démontrent que la qualité hypnotique appartient surtout aux corps qui contiennent, dans certaines conditions, un radical de la série grasse ou cyclique (on dit aussi alkylée ou également aliphatique), c'est-à-dire la série à laquelle appartiennent le méthyle, éthyle, propyle, butyle, amyle, etc..., et, parmi ces radicaux c'est généralement l'éthyle, C^2H^5 , qui paraît jouer le rôle le plus marqué, comme générateur de la fonction hypnotique. Mais, à côté de ces radicaux alkylés, il en est un, l'allyle (C^3H^3) qui joue un rôle, aussi énergique que l'éthyle, dans la formation des médicaments hypnotiques.

En dehors des substances hypnotiques qui possèdent ces radicaux cycliques, ou alkylés, on peut constater

que certains dérivés oxydés de ces radicaux (acétyle) et même des radicaux de la série aromatique, peuvent attribuer aux substances qui les contiennent la qualité hypnotique (par exemple dans l'acétophénone, dans le luminal ou acide éthylphényl-barbiturique). Dans ces cas, on constate immédiatement que la toxicité du produit est sensible et invite à la prudence et que, d'autre part, l'action hypnotique tourne à la narcose.

Un bon hypnotique est celui qui agit rapidement, s'élimine de même, et permet au sujet de retrouver presque la totalité de sa fonction cérébrale, après un réveil rapide et facile. Si, au contraire, le sujet s'endort lentement et lourdement, si l'action se prolonge dans la matinée, avec impotence cérébrale et abrutissement marqué, l'action doit être considérée comme plus narcotique qu'hypnotique. Le médicament hypnotique est celui qui, à dose convenable, endort rapidement et normalement le sujet, c'est-à-dire d'un sommeil qui se rapproche autant que possible du sommeil naturel.

Tous les corps qui renferment les radicaux hypnogènes ne sont pas des médicaments hypnotiques. Ainsi, les alcools ou les hydrates de ces radicaux.

C'est que, pour produire une action donnée, il ne suffit pas qu'un composé contienne l'élément chimique capable de provoquer cette action, il faut encore que cet élément puisse être fixé sur l'organe visé. En l'espèce, c'est l'encéphale qui est visé. Un bon hypnotique sera donc le composé qui contiendra à la fois le ou les radicaux alkylés nécessaires ; mais aussi le noyau fixateur qui permettra de localiser l'action du

médicament sur telle ou telle partie de l'axe cérébral.

G. BARDET a démontré (*Introchimie et cytotropisme, Bulletin général de thérapeutique*) que le groupement amidé renfermant l'azote (NH^2), jouait le rôle principal d'agent fixateur dans les composés organiques. Les corps qui le contiennent, sont ceux dont l'action se localise le plus facilement. Pour cette raison, les hypnotiques uréiques sont plus intéressants que ceux qui étaient précédemment employés (sulfonal, méthane), parce qu'ils renferment deux fois le groupement NH^2 et possèdent ainsi un pouvoir fixateur plus énergique.

Après ces quelques considérations générales, nous allons faire l'étude chimique de la série uréique, en prenant comme point de départ, l'*anhydride carbonique*. L'anhydride carbonique jouit de propriétés anesthésiantes locales et provoque une narcose suivie immédiatement d'asphyxie par son inhalation. Dissolvons notre gaz carbonique et combinons-le à une molécule d'eau. La formule devient :



corps qui a les propriétés d'un acide bivalent.

Enlevons alors un des oxhydriles, OH, et substituons-y un groupe aminogène, NH^2 , on obtient :



C'est l'*acide carbamique*, corps ne possédant pas de propriétés hypnotiques. Mais remplaçons le deuxième oxhydrile par un groupe alkylé : l'éthyle, C^2H^5 , nous allons obtenir :



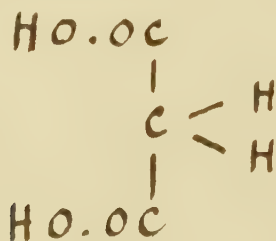
qui est l'*uréthane* ou *carbamate d'éthyle* et, en faisant varier le radical alkylé, nous obtiendrons toute une série d'hypnotiques désignés sous le nom général d'*uréthanes*, ou composés alkylés de l'*acide carbamique*.

Considérons maintenant la formule développée de l'*urée* :

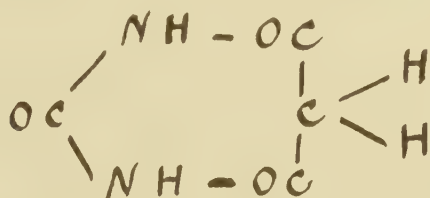


nous nous trouvons en présence de la formule de l'*acide carbonique* dans laquelle les deux groupes OH ont été remplacés par des radicaux aminogènes.

L'*urée* ne jouit pas de propriétés hypnotiques. Mais nous allons combiner ce corps à des acides animés. Prenons l'*acide malonique* :



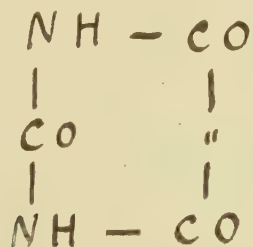
Faisons-le agir sur l'urée. Par élimination de deux molécules d'eau provenant d'un des atomes d'hydrogène du radical aminogène et de l'oxhydrile, OH, de l'acide malonique, nous obtenons :



qui est l'acide *barbiturique* ou *malonylurée*, sans propriétés hypnotiques, mais possédant deux atomes d'hydrogène, susceptibles d'être remplacés par des radicaux hypnogènes.

On a réalisé, en partant de l'acide barbiturique, un grand nombre de dérivés présentant, pour la plupart, des propriétés médicamenteuses fort accentuées, et leurs applications thérapeutiques ont donné lieu à des observations du plus grand intérêt.

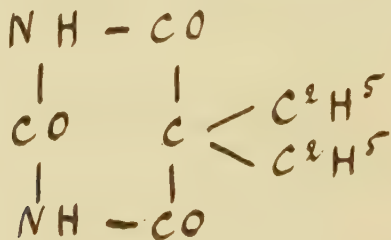
Nous remarquerons, comme nous l'avons déjà dit plus haut, que dans tous nos composés, nous avons, d'une part un noyau fixateur azoté, qui sert en quelque sorte de base à la formation de tous nos dérivés malonyluriques :



et, d'autre part, un groupement, CH_2 , dont les deux atomes d'hydrogène seront remplacés par le ou les radicaux hypnogènes, soit par substitution de deux molécules de radicaux identiques, soit par une molécule de deux radicaux différents.

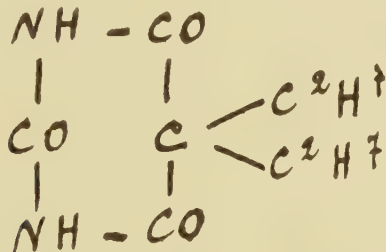
L'introduction, dans la molécule de l'acide barbiturique, de ces radicaux empruntés, soit à la série grasse (ou cyclique, ou alkylée), soit à un élément voisin, l'allyle (C_3H_5), soit encore à un groupement de la série aromatique, a conduit à des substances douées de propriétés plus ou moins énergiquement hypnotiques, mais dont l'insolubilité ou l'activité toxique ont obligé à en restreindre l'emploi.

On a remarqué, expérimentalement, que l'intensité de l'action hypnotique, d'un médicament, était en rapport direct avec le nombre d'éléments éthyle renfermés dans les composés (BAUMANN et KAST). De plus, la toxicité s'élève avec le poids moléculaire. On a alors cherché à faire agir des radicaux éthyle, C_2H_5 , sur l'hydrogène labile de l'acide barbiturique, et on a obtenu l'acide diéthylbarbiturique (diéthylmalonylurée), ou *véronal* :

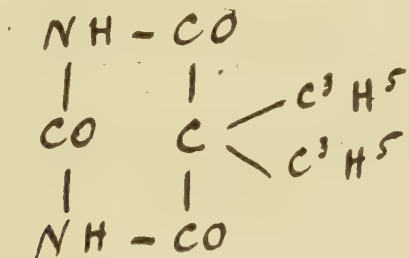


qui a été le point de départ de ces études.

Dans le but de remédier à son insolubilité, ou à son influence assez énergiquement toxique, on a remplacé le radical éthyl, par le radical propyl, C^3H^7 , et on a obtenu l'acide *dipropylbarbiturique* (dipropylmalonylurée) ou *proponal* :



En s'adressant au radical allyl, C^3H^5 , on a obtenu l'acide *diallylbarbiturique* (diallylmalonylurée) ou *dial* :

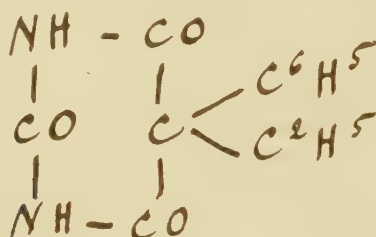


hypnotique plus puissant et moins toxique que le véronal.

On a employé aussi les radicaux butyl, amyl, etc..., et essayé le remplacement par des radicaux mixtes : éthyl, propyl, propyl-amyl, amyl-allyl, etc...

Par sa combinaison avec l'urée, l'acide malonique élimine ses deux oxhydriles, qui forment de l'eau avec un atome d'hydrogène de chaque groupe AzH^2 , et l'on obtient l'acide barbiturique ou malonylurée. Le résidu malonique contenu dans l'uréide a conservé les propriétés de l'acide primitif, les atomes d'hydrogène du groupe CH^2 sont remplaçables par des halogènes, des métaux ou des radicaux alkylés. Cette dernière substitution permet la synthèse des hypnotiques dont nous allons nous occuper maintenant.

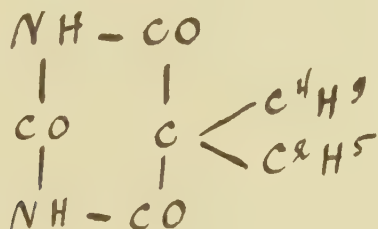
La *phényléthylmalonylurée* (acide éthylphényl-barbitufique) ou *luminal* ou *gardénal*, a été obtenue en s'adressant à un groupe aromatique, phényl, C^6H^5 :



et a été réservée au traitement des affections nerveuses centrales et à l'épilepsie. Ses propriétés hypnotiques sont moins intéressantes : c'est un hypnotique violent, difficile à manier, en raison du peu d'écart existant entre sa dose toxique et sa dose thérapeutique. Nous ne nous en occuperons pas ici.

D'autre part, il semble que les radicaux alkylés mixtes exaltent les propriétés hypnotiques. C'est ainsi

que la *butyléthylmalonylurée* ou acide butyléthyl-barbiturique :



récemment étudiée par MM. CARNOT et TIFFENEAU, se soit révélée comme un hypnotique assez actif.

Cependant la plupart de ces composés présentent au point de vue de leur emploi, dans la pratique, un très grave inconvénient : c'est leur faible et difficile solubilité, entraînant une lenteur de leur action dont le désavantage est encore surpassé par le retard de leur élimination. On a essayé de les solubiliser en les combinant à la soude et préparant ainsi les sels sodiques de ces acides, et de préférence, ceux du dial et du véronal. C'est ainsi qu'on a proposé le diéthylbarbiturate sodique, en utilisant la constitution acide du diéthylbarbiturate, pour le saturer par un alcali. Mais on tombe alors dans d'autres inconvénients, non moins importants : diminution marquée du pouvoir hypnotique, ce qui oblige à augmenter les doses. Cette diminution du pouvoir hypnotique de la combinaison, est due à l'altération assez rapide du produit, surtout quand il est en solution, par rupture du noyau barbiturique.

Les barbituriques, en effet, ne sont pas stables en présence de la soude, alcali fort. Le noyau de l'uréide se rompt et un acide uréino-carbonique dépourvu de propriétés narcotiques prend naissance. De plus, une certaine quantité de soude caustique se trouve régénérée dans les solutions.

Ces constatations ont conduit M. THOMAS ALDAY REDONNET à réaliser la solubilisation des barbituriques par une base moins énergique, et il a choisi, pour cela, la diéthylamine.

Dans ce cas l'altération de l'activité par cyclolyse est infiniment moins à craindre. La décomposition est même complètement évitée en faisant les solutions dans un mélange de glycérine et d'eau, ce qui était inapplicable pour les sels sodiques, peu solubles dans ces agents. Ainsi pas de dissociation des sels de diéthylamine, donc plus d'alcali libre dans les solutions et, par suite, impossibilité de cyclolyse de la molécule barbiturique.

REDONNET a étudié dans les laboratoires du Professeur CLOETTA, à Zurich, le diéthylbarbiturate de diéthylamine, l'éthyl-phényl-barbiturate de diéthylamine, le diallylbarbiturate de diéthylamine. A la suite de nombreuses expériences, faites tant au point de vue pharmacologique que physiologique, et dont les résultats ont été publiés dans les « *Archives internationales de pharmacodynamie* », cet observateur est arrivé à la conclusion que le mélange à parties égales de diéthylbarbiturate de diéthylamine et de diallylbarbiturate de diéthylamine réalisait en quelque sorte

l'hypnotique idéal. En effet, il s'agit ici d'un mélange de deux combinaisons solubles, par conséquent susceptible d'être utilisé par voie d'injections, aussi bien que sous forme de gouttes, par la voie buccale. Ce mélange est très facilement maniable, il est peu toxique et il manifeste des propriétés hypnotiques de premier ordre.

D'un travail de M. WIKI, également publié dans les « *Archives internationales de Pharmacodynamie* », il résulta que l'isopropyl-allyl-barbiturate de diéthylamine possédait des qualités hypnotiques au moins aussi marquées que celles des autres sels de diéthylamine étudiés par lui : diallylbarbiturate, diéthylbarbiturate, éthylphénylbarbiturate. Tout récemment, M. REDONNET, reprenant ses expériences premières, constatait, lui aussi, que l'isopropylallylbarbiturate de diéthylamine pouvait être avantageusement substitué au diallylbarbiturate, dans le mélange qu'il avait préconisé.

Ce mélange, à parties égales de diéthylbarbiturate de diéthylamine et d'isopropylallylbarbiturate de diéthylamine, est actuellement spécialisé, sous la dénomination de somnifène. Chaque centimètre cube de la solution de ce produit contient 0,10 centigrammes de chacun de ces composants.

Dans ses conclusions, M. REDONNET estime que l'activité du somnifène est supérieure à celle des autres hypnotiques de cette série, tandis que sa toxicité est inférieure. En outre, sa solubilité permet de l'em-

ployer facilement et on a même pu l'utiliser avec succès pour provoquer l'anesthésie générale.

Cette longue série de travaux, relatifs aux substances hypnotiques que l'on peut obtenir à l'aide des dérivés de l'acide barbiturique, les expérimentations comparatives effectuées sur de très nombreux animaux et enfin l'expérimentation clinique, qui a confirmé les résultats favorables déjà obtenus, ont démontré, avec toute certitude, à la suite des travaux de M. REDONNET, de M. WIKI, de M. RITZ, que l'acide isopropylallylbarbiturique était un hypnotique très actif et de minime toxicité.

Mais ce produit, pas plus que le somnifène, ne répondait pas à toutes les exigences de la thérapeutique, qui a besoin de trouver, à côté de propriétés hypnotiques accentuées, des propriétés analgésiques non moins efficaces. Ce *desideratum* a conduit à tenter l'association d'un analgésique éprouvé à l'acide isopropylallylbarbiturique. Après diverses tentatives, on a essayé de remplacer, pour la saturation de cet acide, la diéthylamine par l'amidopyrine. On a obtenu de la sorte un produit d'addition, qui bien que constitué par une combinaison faible et facile à dissocier, n'en réalise pas moins une combinaison sur le type d'un sel : l'isopropylallylbarbiturate d'amidopyrine. C'est de ce corps que nous avons fait le sujet de notre étude.

Par fusion d'une molécule d'amidopyrine avec une molécule d'acide isopropylallylbarbiturique, on aboutit, en effet, à une combinaison définie, présentant un point de fusion constant à 92°5. Ce produit de couleur jaune clair, se dissocie en ses deux constituants sous

l'influence de l'eau ou de l'alcool, mais le benzène permet de le dissoudre à l'état non dissocié et la solution présente une couleur jaune. Cet isopropylallyl-barbiturate a été spécialisé et nous le désignerons, au cours des chapitres suivants, sous son nom beaucoup plus courant d'*allonal*.

CHAPITRE II

Etude physiologique et pharmacologique

M. le Docteur POUCHET, professeur honoraire à la Faculté de Médecine de Paris, membre de l'Académie de Médecine, a fait, tout récemment, une étude magistrale des propriétés physiologiques et pharmacologiques des hypnotiques uréiques en général, et de l'allonal en particulier. C'est lui surtout que nous avons pris pour guide dans la rédaction de ce chapitre. Nous lui sommes très obligé de nous y avoir autorisé.

Nous commencerons notre étude par un court exposé du mécanisme de l'action hypnotique.

On donne le nom d'hypnotiques, aux médicaments utilisés dans le but de provoquer le sommeil. Au premier abord, cette définition paraît peu satisfaisante, car elle semble de nature à faire rentrer dans ce groupe de médicaments, des substances telles que les anesthésiques généraux, qui, elles aussi, sont capables de

provoquer le sommeil. Mais il faut remarquer que si les anesthésiques généraux sont capables de provoquer le sommeil, le but de ces médicaments n'est pas de provoquer ce phénomène physiologique. Le but fondamental de l'emploi des anesthésiques c'est de provoquer, non pas le sommeil, mais l'abolition de la sensibilité générale. Le sommeil anesthésique n'est, en somme, qu'un phénomène secondaire ; il ne représente pas un but thérapeutique ; il n'est qu'un moyen permettant d'atteindre le but véritable : l'abolition de la sensibilité.

Aussi bien, le sommeil anesthésique est bien différent du sommeil physiologique. Pendant le sommeil physiologique, l'animal n'est pas, comme au cours du sommeil anesthésique proprement dit, complètement isolé du monde extérieur ; il peut réagir à certaines excitations et manifester par des mouvements réflexes la perception de ces excitations. Or, le but, au moins le but idéal de l'emploi des hypnotiques, est précisément de provoquer un sommeil aussi comparable que possible au sommeil physiologique ; c'est autrement dit, de permettre à l'organisme en état d'insomnie de lutter contre les causes physiologiques ou pathologiques qui créent cet état d'insomnie. C'est dire que, pour bien comprendre le mécanisme de l'action des hypnotiques vrais, il faudrait d'abord connaître le mécanisme physiologique du sommeil normal ou, tout au moins, la nature des troubles physiologiques qui créent l'insomnie.

Les physiologistes ont adopté l'hypothèse neuronique, pour expliquer la théorie du sommeil. La cellule

cérébrale est pourvue d'expansions protoplasmiques, grâce auxquelles elle se met en communication intime avec les cellules voisines. A l'état de veille, les organes nerveux forment ainsi un ensemble parfaitement solidaire. Mais, que sous l'influence d'une cause quelconque, les prolongements neuroniques se rétractent, chaque cellule nerveuse va se trouver isolée, empêchant ainsi l'action du centre nerveux. De l'état de veille nous allons passer à l'état de sommeil.

Le sommeil serait donc causé par une inhibition des centres cérébraux, siège de la conscience. Celle-ci disparaissant, le fonctionnement des organes s'arrête, exception faite pour les organes relevant du sympathique. C'est cet acte physiologique qu'il nous faut chercher à reproduire, au moyen d'un médicament atteignant la cellule nerveuse, et susceptible de la faire se rétracter. Autrement dit: pour provoquer le sommeil thérapeutique, il sera nécessaire d'agir sur les chimiocepteurs des cellules capables de reproduire les actions déterminant le sommeil.

Il est donc nécessaire d'amener le médicament au niveau des neurones visés. Pour modifier leur fonction cellulaire, il faut transformer leur composition chimique.

EHRLICH a prétendu que le pouvoir thérapeutique appartenait non pas à une substance, mais à l'union d'une substance avec une cellule. C'est dire que le médicament pour agir doit se fixer sur la cellule. De même, KEANE a déclaré que l'action d'un médicament ne se produit que grâce à la présence d'un groupe fixateur spécifique, permettant de faire pénétrer et fixer

le médicament dans la substance biologique, à l'influencer ou à la modifier. Il faut donc chercher la substance propre à jouer le rôle de noyau fixateur.

Comme nous l'avons déjà dit, dans l'étude chimique, G. BARDET a montré que tous les corps qui renferment des radicaux hypnogènes ne sont pas des médicaments hypnotiques s'ils sont dépourvus de noyau fixateur. Celui-ci en effet est indispensable et seul capable de provoquer l'action cherchée, en fixant le radical actif sur l'organe visé.

L'albumine à la fin de sa digestion parvient au stade acide aminé et c'est sous cette forme qu'il est fixé par le centre nutricepteur.

ROBIN et BOUILHON sont parvenus à entretenir, pendant quelque temps, l'équilibre azote chez des animaux, par l'ingestion d'une substance résultant de l'action de l'ammoniaque sur le glyocolle.

De ces faits, découle l'importance du rôle joué par le groupement amidé, NH^2 , que G. BARDET a montré être le principal agent fixateur dans les composés organiques. Nous devons donc chercher à accoler à un groupement NH^2 , des radicaux actifs d'une série douée de propriétés thérapeutiques déterminées qui, transportés au lieu visé seront fixés grâce à la présence du noyau fixateur, NH^2 .

Mais appliquons cette règle générale au groupe de médicaments qui nous intéresse. Un bon hypnotique sera donc celui qui contiendra non seulement le ou les radicaux alkylés nécessaires ; mais encore le noyau fixateur qui permettra de localiser l'action de

ce médicament sur telle ou telle partie de l'axe cérébral.

Les formules chimiques que nous avons données, au cours du chapitre précédent, nous montrent que les hypnotiques uréiques possèdent bien cette qualité, que nous venons de demander à tout bon hypnotique, afin que son action se localise plus facilement. A côté des radicaux alkylés nécessaires, ils renferment deux fois le groupement NH_2 , et possèdent ainsi un pouvoir fixateur beaucoup plus énergique que les hypnotiques précédemment employés (sulfonal, méthane) et abandonnés depuis.

Nous allons voir, maintenant, que les qualités que laissait espérer la constitution chimique des hypnotiques uréiques ont bien été confirmées par l'expérimentation.

On a étudié l'action hypnotique des composés uréiques, en examinant leur mode d'action sur les animaux. On s'est adressé en particulier au chien. Plusieurs de ces animaux ont reçu un certain nombre de milligrammes d'hypnotique par kilogramme. On observe alors chez l'animal médicamenté, au bout d'un quart d'heure à une demi-heure, un assoupissement marqué. L'animal titube quand on le fait marcher, puis, à un moment donné, il se couche et s'endort. Il repose calme, pendant un temps proportionnel à la dose du médicament absorbée, puis le réveil s'effectue normalement et le chien se trouve dispos, se mettant de suite à manger. On est arrivé, par tâtonnements, à déterminer que, pour une durée de quatre

heures trente de sommeil, la dose nécessaire variait de 45 à 190 milligrammes par kilo d'animal.

Nous voyons ainsi une preuve de l'action rapide des hypnotiques uréiques et aussi de leur élimination rapide, puisque le chien sorti de son sommeil thérapeutique, ne ressent plus l'effet de la médication. De plus cette action s'est localisée uniquement sur le système nerveux central, car on a constaté que pendant un sommeil de vingt-deux heures, un chien ne cesse pas d'évacuer normalement ses urines et ses selles, pendant toute la durée de la narcose.

Comme nous l'avons déjà dit, WIKI, dans le laboratoire du Professeur Mayor, avait étudié l'isopropyl-allyl-barbiturate de diéthylamine ; ses recherches physiologiques ont été complétées par les études de M. le Docteur G. POUCHET et par celles de RITZ, sur l'action comparée (sur les cobayes, les lapins, les chiens, les grenouilles) des divers dérivés barbituriques : diéthyl, isopropyl, allyl, diallyl ou dipropényl, etc..., par voies buccale, sous-cutanée, péritonéale, intraveineuse. Dans les tableaux ci-dessous, on trouvera résumé l'essentiel des résultats obtenus.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'ISOPROPYLALLYLBARBITURATE DE DIETHYLAMINE.

Acide diéthylbarbiturique et Acide isopropylallylbarbiturique

Animal et voie d'administration	Acide diéthylbarbiturique			Acide isopropylallylbarbiturique		
	Début	Sommeil profond	Dose léthale	Début	Sommeil profond	Dose léthale
COBAYE intrapéritonéale	0,1-0,12	0,12	0,29	0,02	0,033	0,083
LAPIN buccale	0,15 env.	0,24	0,41	0,04	0,045	0,140
CHIEN buccale				0,025 +	0,025 ++	
CHIEN sous-cutanée.					0,018	

+ Les doses s'entendent par kg d'animal.

++ Durée du sommeil, 5 heures.

L'acide isopropylallylbarbiturique donne donc les mêmes effets que l'acide diéthylbarbiturique avec des doses 4 à 5 fois moindres.

Acide diallyl ou dipropénylbarbiturique
et Acide isopropylallyl ou isopropylpropénylbarbiturique.

Animal et voie d'administration	Acide dipropénylbarbiturique			Acide isopropylpropénylbarbiturique		
	Début	Sommeil profond	Dose léthale	Début	Sommeil profond	Dose léthale
COBAYE						
intrapéritonéale . . .	0.024	0.03		0.02	0.033	
LAPIN						
buccale	0.052 env.	0.06		0.04	0.045	

Chez le cobaye, il n'y a pas de différence d'activité entre les deux préparations. Chez le lapin, c'est l'acide dipropénylbarbiturique qui paraît être le moins actif. Chez le chien, l'expérimentation de l'activité de ces deux produits conduit à des résultats à peu près identiques.

Acide isoamylallylbarbiturique,
Acide diallylbarbiturique et Acide isopropylallylbarbiturique.

Animal et Voie d'administr.	Acide isoamylallyl- barbiturique			Acide diallylbarbiturique			Acide isopropylallyl- barbiturique		
	Début	Sommeil profond	Dose léthale	Début	Sommeil profond	Dose léthale	Début	Sommeil profond	Dose léthale
COBAYE intrapériton.	0.018	0.032	0.024	0.024	0.03	—	0.02	0.033	0.083
LAPIN buccale.	0.044 +	0.11	0.11	0.052	0.06	—	0.04	0.045	0.14

+ jusqu'à 0.063.

L'activité des trois substances sur cobaye est à peu près identique. Sur le lapin, l'acide isopropylallylbarbiturique est le plus actif. La durée de la narcose est aussi pour le cobaye plus longue avec ce produit. Des trois substances, c'est l'acide isopropylallylbarbiturique qui est le plus actif.

Essais sur la Grenouille.

	Doses p. gr.	Position sur le dos	Durée du sommeil
a) Acide diéthylbarbiturique.	1.36 mgr.	10'	+
	1.22	10'	+
	1.0	18'	rétablie.
	1.75	12'	»
	0.6	25'	»
	0.5	35'	»
	0.44	45'	»
	0.36	50'	»
	0.30	—	fortement étourdie, pas de sommeil.
b) Acide dipropénylbarbiturique.	0.36 mgr.	12'	+
	0.3	45'	+
	0.25	25'	+
	0.23	20'	rétablie.
	0.20	25'	»
	0.16	40'	»
	0.13	45'	»
	0.10	45'	»
	0.075	—	fortement étourdie, pas de sommeil.
c) Acide isopropylpropénylbarbiturique.	0.45 mgr.	10'	+
	0.39	10'	+
	0.32	15'	+
	0.26	18'	+
	0.20	20'	rétablie.
	0.16	25'	»
	0.13	35'	»
	0.10	40'	»
	0.065	50'	»
	0.05	—	fortement étourdie, pas de sommeil.

Ici aussi c'est l'acide isopropylallylbarbiturique qui s'est révélé le plus actif. Si l'on compare les doses susceptibles de produire un effet hypnotique manifeste, l'acide diéthylbarbiturique, l'acide isopropylpropénylbarbiturique et l'acide dipropénylbarbiturique se trouvent dans le rapport suivant : 0.36 : 0.065 : 0.10. L'action thérapeutique de l'acide isopropylpropénylbarbiturique est également plus étendue que celle des deux autres produits. Le coefficient thérapeutique, c'est-à-dire le rapport entre la dose juste active et celle encore juste supportée est :

pour l'acide diéthylbarbiturique.....	de 1 — 2,7
pour l'acide dipropénylbarbiturique....	de 1 — 2,3
pour l'acide isopropylpropénylbarbiturique	de 1 — 3,0

Détermination de la dose efficace minima chez le chien,
par injection intraveineuse, de la préparation :

Dose par kilog.	Apparition du sommeil	Durée du sommeil	Observations
Acide n-propylallylbarbiturique			
0.045	20 minutes	2 h.	1 1/2 h. env. sommeil profond.
0.03	2 h. 1/2	1 h. 4/2	sommeil léger, se réveille à l'appel.
Acide diallylbarbiturique			
0.03	40 minutes	1 h. 1/2	1 h. 4/2 sommeil profond, puis réagit au pincement.
0.025	—	pas de sommeil	fort étourdissement, somnolence.
Acide isopropylallylbarbiturique			
0.03	15 minutes	5 h. 4/2	sommeil très profond.
0.0275	40 —	1 h. 4/2	pendant 4 1/2 h. env. sommeil profond.
0.025	25 —	4 h. 4/2	— — — — —
0.02	90 —	70 minutes	sommeil léger seulement, réveil partiel par appel ou pincements.

Acide isopropylallylbarbiturique (sel sodique)
acide diéthylbarbiturique (sel sodique)

Action hypnotique chez le chien par voie intraveineuse

Dose par kilog.	Début du sommeil	Durée du sommeil	Observations
Sel de sodium de l'acide isopropylallylbarbiturique			
0.103 = 0.027	20 minutes	1 h. 1/2	sommeil profond pendant 1 heure.
0.04 = 0.036	10 —	4 h.	sommeil profond 3 h. 1/2.
Sel de sodium de l'acide diéthylbarbiturique			
0.06 gr.	—	pas de sommeil	seulement léger étourdissement.
0.12 —	—	—	étourdissement assez fort, un peu d'agitation.
0.18 —	1 h.	2 h. 1/2	fort étourdissement et titubation pendant 10 h. environ.

Dans cette série d'essais, l'acide isopropylallylbarbiturique s'est de nouveau montré très supérieur aux autres substances de cette série comme action hypnotique.

Si nous réunissons les doses données et comparons ces chiffres avec ceux des essais antérieurs et de la littérature, nous obtenons le tableau suivant :

	Dose hypnotique par kilog. de chien	Efficacité thérapeutique comparée à celle de l'acide diéthylbarbiturique.
Acide diéthylbarbiturique....	11 cgr.	1
Acide diéthylbarbiturique (sel sodique)	18 —	0,7
Acide n-propylallylbarbiturique.....	4,5 —	2,4
Acide diallylbarbiturique	3 —	3,7
Acide isopropylallylbarbiturique (sel sodique)	2,7 —	4
Acide isopropylallylbarbiturique.....	2,5 —	4,4

L'activité de l'acide isopropylallylbarbiturique peut être déclarée *optima* puisqu'elle se montre 4 fois $\frac{1}{2}$ plus forte que celle de l'acide diéthylbarbiturique.

Mais, en étudiant les particularités des protocoles d'essais, on s'aperçoit que l'acide isopropylallylbarbiturique possède ce grand avantage d'être rapidement éliminé et de ne pas provoquer cet état de torpeur prolongé que l'on peut observer d'une façon très marquée avec les autres barbituriques.

Ces données expérimentales nous montrent bien que l'acide isopropylallylbarbiturique ou isopropylpropénylbarbiturique s'est, dans tous les cas, montré supérieur aux autres dérivés de l'acide barbiturique. On comprend dès lors pourquoi il a paru utile de le substituer à l'acide diallylbarbiturique dans la constitution du somnifène.

Cependant, l'activité de ce produit se trouvait encore insuffisante, dans de nombreux cas, et les doses thérapeutiques les plus élevées étaient souvent impuissantes à amener le sommeil, chez les insomniaques aiguillonnés par la douleur, ou en proie à une grande agitation.

Il manquait donc, à notre arsenal thérapeutique, un médicament possédant à la fois des propriétés hypnotiques et des propriétés analgésiques, et permettant au médecin d'avoir moins souvent recours à la morphine qui seule, jusqu'à ce jour, répondait à ces indications. Dans ce but, on a associé à l'acide isopropylallylbarbiturique un analgésique éprouvé par l'expérimentation et par la clinique, l'amidopyrine. Ce dernier corps a déjà été longuement étudié, aussi n'insisterons-nous pas spécialement sur ses propriétés et nous contenterons-nous de noter quelques avantages de cette nouvelle association, l'allonal.

L'association acide isopropylallylbarbiturique-amidopyrine présente en effet des qualités très intéressantes à noter. Son action est beaucoup plus active, à la fois hypnotique sédatrice et analgésique, que celle de ses deux composants employés séparément. De là

découlent les indications nouvelles de ce médicament.

Dans les multiples circonstances où il y a lieu de faire intervenir les hypnotiques, la douleur, l'agitation, l'excitation dominant le tableau clinique, c'est alors que l'allonal manifeste ses avantages. Il permet à l'influence hypnotique de s'exercer, à coup sûr, après que la sédation des phénomènes douloureux et d'excitation aura mis l'organisme du sujet en état de céder facilement à la sollicitation de l'hypnotique. Il n'est plus nécessaire alors de recourir à des doses relativement élevées du produit hypnotique pour endormir la douleur et l'excitation, sous l'influence d'un sommeil de longue durée qui opprime le malade et présente tous les inconvénients d'une narcose intense et prolongée.

Nous verrons d'ailleurs, au chapitre suivant, que les espérances fondées sur l'étude pharmacodynamique n'ont pas été déçues par l'expérimentation clinique.

Des essais, qui ont été poursuivis sous la direction de M. le Professeur agrégé P. COMBEMALE, à la clinique psychiatrique de Lille, des observations publiées par les auteurs américains, par M. le Docteur MALLEIN-GÉRIN, par M. le Docteur PETITEAU dans sa thèse toute récente, et enfin de celles que nous avons pu recueillir nous-même, il résulte que l'allonal a donné d'appréciables succès dans les cas d'insomnies douloureuses ou chez les sujets agités, sans entraîner de manifestations toxiques, ni de phénomènes d'accoutumance. Aucun effet nocif, ni sur le cœur, ni sur les reins, ni sur les poumons n'a été noté.

L'action sédative et hypnotique s'est révélée très efficace dans les insomnies liées à des douleurs rhumatismales, à des angines, à des névralgies dentaires, ainsi que dans les insomnies sous la dépendance d'une fatigue, d'un surmenage, de la courbature grippale, en un mot, dans tous les cas d'algies et d'agitation d'origine quelconque, et en particulier dans toutes les douleurs empêchant le sommeil.



CHAPITRE III

Etude clinique

A la suite des recherches expérimentales que nous venons de résumer, au cours du chapitre précédent, l'allonal a été étudié, au point de vue clinique, dans les services des hôpitaux, en France et en Amérique notamment, et a donné lieu à un certain nombre de publications intéressantes.

Nous étudierons successivement, dans ce chapitre, les divers cas dans lesquels l'allonal peut donner et a donné effectivement de bons résultats. Afin de mettre un peu d'ordre dans cette étude, nous la diviserons en trois parties, en nous basant sur le symptôme principal que l'allonal aura à combattre, à côté de l'insomnie. Dans ce but, nous répartirons les insomnies en trois groupes, peut-être pas très classiques, mais qui nous ont paru assez conformes à notre but.

Dans le premier groupe, nous nous occuperons des nerveux et des délirants aigus chez lesquels l'allonal

agira par ses propriétés hypnotiques d'abord, en procurant le sommeil aux insomniaques et aux agités, et ensuite par ses propriétés sédatives en amenant, à la suite de son administration, une sédation de l'agitation, une amélioration notable et durable de l'état mental.

Dans le deuxième groupe, nous passerons en revue les nombreux cas dans lesquels l'action analgésique de l'allonal s'est manifestée, en procurant aux malades tourmentés par la douleur, d'abord une sédation de celle-ci, en permettant ensuite à l'action hypnotique de se montrer efficace, après avoir supprimé la cause de l'insomnie qui la rendait impuissante.

Le troisième groupe : insomnie au cours des maladies infectieuses, des maladies de l'appareil respiratoire, chez les cardiaques, aurait mérité un développement un peu plus long. Cependant les quelques observations que nous rapportons, montrent combien l'allonal peut être utile aussi chez ces malades.

Dans chacun de ces trois groupes, nous donnerons d'abord un court résumé des importants travaux publiés sur ce sujet et ensuite les observations que nous avons pu recueillir au cours de notre étude.

PREMIER GROUPE

**Insomnies nerveuses
et des délirants aigus**

C'est dans ces formes d'insomnie que sont mises en évidence les propriétés hypnotique et sédativ de l'allonal. Ce sont toutes les psychoses (délires, mélancolie, manie) accompagnées d'une agitation plus ou moins intense et qui ont toutes pour symptôme commun l'insomnie.

Une étude approfondie de ce vaste sujet nous entraînerait à passer en revue toute la psychiatrie. Pour éviter ces trop longues digressions, nous nous contenterons de montrer les services incontestables que peut rendre l'allonal, d'abord comme hypnotique en procurant à ces malades un sommeil calme et réparateur, souvent si difficile à rétablir, et ensuite comme sédatif et modificateur de l'état psychique de ces nerveux, agités, excités.

L'étude de l'allonal dans les cas de psychopathie a été faite de façon remarquable par MM. COMBEMALE, COURTEVILLE et NAYRAC, à la clinique psychiatrique de Lille. Les vingt observations de malades, présentant de l'insomnie, avec agitation le plus souvent, chez lesquels ils ont employé ce médicament, publiées dans la *Pratique Médicale Française*, en avril 1923, montrent les bons effets hypnagogues de l'allonal.

Chez onze malades on observe, à la suite du traitement, un retour de sommeil paisible. Ces résultats ne sont pas sensiblement différents de ceux obtenus avec d'autres hypnotiques. Ils sont satisfaisants, l'effet hypnotique a été obtenu avec de faibles doses : 0.10 et rarement 0.20 ont ramené, quelquefois le soir même, ou plus souvent le lendemain, un sommeil de quelques heures d'abord, mais atteignant progressivement et rapidement la durée normale, les jours suivants.

Chez aucun de ces malades on n'a noté le moindre inconvénient : ni accident, ni accoutumance ; et après un mois, la suspension du traitement a pu se faire sans difficulté.

Chez trois malades présentant des périodes fréquentes d'agitation, l'allonal, donné aux mêmes doses que dans les cas précédents, a procuré un sommeil paisible comme chez les onze malades déjà notés ; mais en plus, on a pu observer une sédation notable de l'état mental.

OBSERVATION I

(COMBEMALE)

Excitation maniaque, agitation.

D... Léontine, 35 ans.

Excitation maniaque chez une débile.

Entrée le 19 mars, la malade présentait une grosse agitation motrice et verbale, tant diurne que nocturne. Elle fut traitée par l'allonal le 21 : 0,10 chaque soir. On observa un sommeil calme d'une durée de sept heures ainsi qu'une sédation de l'agitation diurne,

OBSERVATION II
(COMBEMALE)

Dégénéré, agitation.

G... Gaston, 22 ans.

Dégénéré. Présente des périodes fréquentes d'agitation. Au cours d'une de celles-ci, on lui fit prendre deux comprimés d'allonal. Une certaine sédation a pu être notée, et le sujet, qui a enregistré le fait, demande parfois à prendre un comprimé d'allonal lorsqu'il se sent excédé.

OBSERVATION III
(COMBEMALE)

Accès de manie, agitation.

E... Marthe, 30 ans.

Psychose périodique ; a déjà présenté deux accès antérieurs de manie au cours desquels elle était extrêmement turbulente, agressive, se montrant insupportable. Un troisième accès a débuté le 15 mars. Les deux premiers jours, l'agitation a été terrible ; l'allonal, resté sans effet, à la dose de 0,10 le premier jour a procuré ensuite un sommeil calme et une sédation très marquée des troubles du caractère.

Dans trois observations (deux cas de manie et un de mélancolie avec anxiété), la médication est restée sans effet. Mais il est vrai de dire que les autres hypnotiques n'ont pas donné de résultats plus heureux, et seule la scopolamine-morphine a été vraiment efficace.

Par contre, chez deux malades, l'allonal a donné des résultats, alors que les autres hypnotiques avait échoué.

OBSERVATION IV

(COMBEMALE)

Délire de persécution, phénomènes anxieux.

H... Charles, 35 ans.

A été amené à la clinique pour des idées délirantes de persécution déterminant des réactions pantophobiques. Le malade présentait le tableau clinique de la grande anxiété : yeux exorbités, grincements de dents, sueurs profuses ; brusquement il se jetait contre les murs, cherchait à mordre, lançait au hasard bras et jambes. La situation était si grave qu'on dut recourir à la scopolamine-morphine. Les jours suivants, les phénomènes anxieux se reproduisirent avec la même intensité. On hésitait à continuer la scopolamine-morphine à cause du mauvais état du cœur. Les autres hypnotiques courants ayant échoué, on essaya l'allonal à des doses journalières de 0,20, puis 0,40, puis 0,80. La sédation des phénomènes anxieux apparut dès le début ; mais se manifesta nettement à la dose de 0,40. Le sommeil fut obtenu avec 0,80 centigrammes.

OBSERVATION V

(COURTEVILLE)

Paralytique général, agitation.

M... Charles, 35 ans.

Paralytique général présentant une agitation désordonnée qui résiste aux hypnotiques habituels.

Très difficile à maintenir, le malade s'épuise et s'achemine vers le marasme nerveux. L'allonal aux doses journalières successives de 0,20, 0,40, 0,60 calme le malade et lui permet de dormir. Actuellement, l'état général est bon.

En Amérique, SYDNEY KUH et F.-J. GERTY, avec des doses de 3 à 7 comprimés, ont procuré le sommeil, sauf dans un cas, à six éthyliques dont l'un avec syndrome de Korsakow, tous agités et insomniaques, souvent tapageurs et nécessitant fréquemment des mesures de coercition.

Ils ont obtenu le même résultat, chez cinq paralytiques généraux, dont trois tabétiques, tous agités, tapageurs et insomniaques.

Ils ont pu mener à bien des cures de désintoxication, grâce à l'heureux effet de l'allonal, qu'ils ont donné jusqu'à la dose de 7 à 8 comprimés chez les deux plus agités, sur l'insomnie tenace des premiers jours qui est un des symptômes les plus alarmants des toxicomanes privés de leur poison, et qui nécessite souvent l'interruption, tout au moins momentanée, de la cure.

A.-C. Messmer rapporte une belle observation de guérison d'une toxicomanie par l'allonal.

OBSERVATION VI

(A. C. MESSMER, Hôpital de Philadelphie)

Mélancolie avec toxicomanie.

Femme de 50 ans.

Entrée en mars 1921. Elle souffre beaucoup. Après plusieurs semaines de traitement elle n'est pas améliorée et je la perds de vue jusqu'en novembre 1921. Pendant ce temps elle était restée dans un autre hôpital et quand je la revis elle était un peu améliorée, mais pas encore guérie.

Je commence à la traiter de nouveau pendant 2 semaines et elle me dit alors qu'elle se trouve moins bien qu'à son arrivée et que mon traitement ne l'améliore pas. Elle est, en effet, plus déprimée. Je m'informe alors à l'hôpital d'où elle

venait et j'apprends que pendant son séjour on lui a donné de la morphine. « C'était nécessaire, dit le médecin, pour la tenir tranquille. »

Je commence alors à lui donner de l'allonal. Au début, 1 comprimé, 3 fois par jour et 2 au lit. Cette dose est maintenue pendant plusieurs semaines, lorsque je note une légère tendance à l'accumulation. Je supprime alors les doses de la journée que je remplace par des bromures ; mais je maintiens 2 comprimés d'allonal le soir.

Au bout de deux mois cette femme n'était pas seulement guérie de sa toxicomanie ; mais elle allait beaucoup mieux au point de vue mental. La morphine avait pu être supprimée d'un seul coup sans inconvénient sérieux.

La malade qui occupait une position importante avant sa maladie put reprendre son travail le 1^{er} février.

De notre côté, nous avons pu observer cette action hypnotique et sédative de l'allonal chez certains malades que nous avons eu l'occasion de traiter par ce médicament.

OBSERVATION VII

(Personnelle)

Surmenage

V... R., 23 ans, étudiant.

A la suite du surmenage causé par la préparation d'un examen, depuis quelque temps, le travail d'abord plus pénible, devient ensuite impossible. Le sommeil au début léger et peu réparateur disparaît complètement. L'état général lui-même s'en ressent et il maigrit.

Nous lui conseillons de prendre pendant quelques jours, le soir avant le coucher, un comprimé de 0,16 d'allonal. Dès le premier soir il retrouve un sommeil calme qui dure toute la nuit et suivi d'un réveil normal.

Au bout de 8 jours on cesse le traitement. Le sommeil reste normal, l'état général s'améliore rapidement.

OBSERVATION VIII

(Due à l'obligeance du Docteur ALBOUY)

Neurasthénie

Mme A. R..., 35 ans, employée.

Depuis un mois environ se plaint de céphalées violentes, elle a perdu l'appétit et ne peut plus dormir.

L'examen des organes ne révèle rien à signaler.

Le 14 août : un comprimé d'allonal : la malade dort quatre heures environ.

Les deux jours suivants : même dose, la malade dort toute la nuit. Cependant, pendant la journée, la malade accuse encore des céphalées violentes.

Le 17 août : deux comprimés, sommeil normal, céphalée moins violente le lendemain.

Le 18 août : même dose, même résultat.

Le 19 août : pas d'hypnotique : insomnie, céphalée violente.

Du 20 au 30 août : deux comprimés chaque soir. Sommeil normal, pas de troubles. Peu à peu la céphalée a disparu, l'appétit est revenu, l'état général s'est amélioré. Il ne subsiste plus aucun trouble, on cesse le traitement.

OBSERVATION IX

(Due à l'obligeance du Docteur ALBOUY)

Délire éthylique

L... G.' 48 ans, charretier.

Ethylique ancien.

Au moment où nous voyons le malade il présente une crise typique de délirium tremens : hallucinations auditives et visuelles, agitation motrice intense, trémulation de la langue, cris,

Deux comprimés d'allonal amènent le sommeil au bout de trois quarts d'heure. Au réveil le malade délire encore ; mais l'agitation est bien moins intense.

Le traitement est continué, à la même dose, pendant une semaine. Le sommeil est régulier et tranquille chaque nuit. Les journées deviennent de plus en plus calmes, tout délire disparaît et au bout de huit jours, le malade ne présente plus aucun trouble.

DEUXIÈME GROUPE

Insomnies douloureuses

La douleur est un des symptômes contre lesquels le médecin a le plus souvent à lutter. Non seulement les cas dans lesquels le traitement étiologique est impossible, soit qu'il n'en existe pas d'efficace, soit que la cause de la douleur elle-même soit inconnue ; mais même lorsque son application a été décidée, il est encore souvent utile, et l'on peut dire nécessaire, d'instituer une thérapeutique pour calmer, le plus rapidement possible le malade et attendre que le traitement rationnel de l'affection causale ait produit son effet.

Dans ces cas l'allonal, comme le montrent les observations que nous rapportons, peut rendre de grands services, en calmant d'abord la douleur par sa propriété analgésique, et en amenant ensuite le sommeil grâce à sa propriété hypnagogue qui s'exercera alors d'autant plus facilement que la cause de l'insomnie aura été supprimée.

Il a été étudié, à ce point de vue, en France et en Amérique, et a permis de traiter avec succès de nombreux cas d'algies, coliques, névrites, douleurs pré et post-opératoires.

MM. COMREMALE, COURTEVILLE et NAYRAC à la suite de leur étude sur l'influence de l'allonal dans les psychopathies, rapportent des observations dans lesquelles l'insomnie liée à une algie (abcès volumineux, douleurs rhumatoïdes, névralgies) a été victorieusement combattue par l'allonal à la dose de 0,10 à 0,20, par exemple dans l'observation suivante.

OBSERVATION X

(COMBEMALE)

Abcès, insomnie

D... Edouard, sujet dormant bien habituellement ; mais chez lequel la douleur provoquée par un volumineux abcès a créé une insomnie pénible.

0,20 d'allonal, chaque soir, lui ont procuré un sommeil paisible jusqu'à la disparition de l'abcès.

Il nous faut ensuite signaler les importants travaux faits aux Etats-Unis où la crainte de la morphine et des toximnies est si intense.

MM. BURNS, GERTY, KUH, WRIGHT, SCHALL, DINKELSPIEL, MESSMER, STIEGLITZ ont longuement expérimenté l'allonal, avec le plus grand succès et donné de nombreuses communications fort intéressantes sur son action contre la douleur.

J. HUBLEY-SCHALL soulage rapidement les douleurs post-opératoires (hémorroïdectomie, fracture de côte avec contusions et lacération des muscles intercostaux, ablation d'un cancer du sein avec ganglions axillaires...) et provoque un sommeil tranquille, grâce à l'allonal.

M. A. BURNS a traité, avec succès, une hémiplégie droite avec aphasie et insomnie, un tabès avec douleurs fulgurantes dans les deux jamebes : 3 comprimés par jour ont, dans les deux cas, fait cesser toute douleur et ramené le sommeil ; et cela sans aucune influence sur la pression, sur le pouls, ni sur la respiration.

Il n'a pas été moins heureux chez un polynévritique resté agité et bruyant pendant quelque temps malgré l'administration de bromure, de chloral, de trional, de morphine, et d'hyoscine successivement sans aucun succès. Cependant, dans ce cas, il n'a pas pu rétablir un sommeil absolument

normal, mais il a néanmoins permis au malade de reposer plusieurs heures chaque nuit. Comme les précédents, ce résultat a été obtenu sans que l'on observe la moindre influence néfaste du médicament sur la pression, sur le pouls, sur la respiration.

LÉOPOLD STIEGLITZ a pu remplacer par l'allonal, les opiacés nécessaires jusque là, dans un cas de névralgie intercostale incurable, due probablement à la pression d'un néoplasme sur le nerf.

A.-C. MESSMER a obtenu un soulagement appréciable, chez un malade atteint de tic douloureux très pénible sur lequel les bromures, la codéine et la morphine même étaient restés sans effets.

OBSERVATION XI

(A.-C. MESSMER)

Tic douloureux

Homme de 59 ans. Revient à l'hôpital où il a déjà été traité en 1914. Quand je le vis pour la première fois, il présentait une crise de tic facial, avec douleur très violente, affectant le côté droit de la face et de la tête. Le bras droit et quelquefois le bras gauche étaient aussi atteints.

Jusque là on lui avait donné seulement du choral et de la morphine. Il avait été entre les mains de si nombreux médecins, sans trouver de soulagement, que sa famille avait considéré son état comme sans espoir et m'avait autorisé à étudier son cas d'une façon systématique afin de soulager sa douleur et de rendre sa vie possible.

Je le traitais d'abord par des bromures, des iodures, de la codéine et de la morphine qui échouèrent. Je lui donnais alors de l'allonal. Le tic facial avorta au quatrième comprimé.

Depuis je l'ai revu trois fois et il m'a dit que son mal était à peu près parti. Il a bien encore quelques sursauts du bras droit ; mais pas de douleurs. Son état général est meilleur.

Pas d'effets nuisibles dus à l'allonal. Il prend encore deux comprimés chaque soir.

OBSERVATION XII

(A.-C. MESSMER)

Homme de 41 ans.

Hémiplégie droite avec aphasie et insomnie.

Deux comprimés d'allonal à 7 heures du soir, à 8 h. 30 il dort et son sommeil dure toute la nuit.

Pas de variation de la tension sanguine, du pouls, ni de la respiration.

OBSERVATION XIII

(A.-C. MESSMER)

Douleurs fulgurantes du tabès

Tabétique. Présente des douleurs fulgurantes dans les deux jambes.

Deux comprimés d'allonal à 7 heures du soir : il dort bien toute la nuit.

Deux jours après les douleurs avaient repris, très aiguës. Deux comprimés d'allonal amènent un soulagement momentané, ainsi que deux autres comprimés donnés deux heures plus tard.

La morphine à faible dose ne soulage pas.

Actuellement ce malade prend un comprimé d'allonal trois fois par jour et ne souffre plus.

Pas d'action sur la tension sanguine, le pouls ni la respiration.

OBSERVATION XIV

(A.-C. MESSMER)

Luès cérébrospinale

Nègre présentant des douleurs très violentes dans l'abdomen et les jambes.

Deux comprimés d'allonal : au bout de demi-heure : soulagement qui dure deux heures. On répète la même dose : soulagement de trois heures. La nuit suivante deux comprimés d'allonal puis deux autres une heure plus tard : sommeil pendant toute la nuit.

Il prend actuellement trois comprimés par jour.

Pas de troubles du fait de cette médication.

OBSERVATION XV

(A.-C. MESSMER)

Polynévrite

Le malade traité par les bromures, trional, luminal, chloral, morphine et hyoscine n'a pas pu prendre de repos et est resté bruyant.

2 comprimés d'allonal qu'on renouvelle deux heures après : le malade dort, par intervalles, pendant la nuit, bien mieux qu'avec les médicaments précédents.

Cette médication est répétée avec plein succès : le malade dort plusieurs heures chaque nuit.

Tension sanguine avant : 150/90. Après : 140/90. Pas d'influence sur le pouls, ni la respiration.

OBSERVATION XIV

(A.-C. MESSMER)

Arthritique

Femme de 76 ans.

Douleur violente du genou gauche qui crée l'insomnie.

2 comprimés d'allonal à 7 heures du soir, dort au bout de 30 minutes et jusqu'à 6 heures du matin.

Tension sanguine 1 heure avant la médication: 195/95.
Pas de variation après l'administration d'allonal.

SYDNEY KUH et F. GERTY ont, eux aussi, obtenu de bons résultats, grâce à l'allonal, dans les insomnies causées par la douleur. Ils ont ainsi traité avec succès des malades atteints de lues cérébro-spinale, névralgie du trijumeau, polyarthrites, tics douloureux, abcès dentaires, avec des doses de 2 à 3 comprimés.

FRANCK WRIGHT rapporte aussi quelques observations intéressantes. Il a obtenu, avec l'allonal, de meilleurs résultats qu'avec la morphine dans un cas de pancréatite chronique et de colite chronique et dans un cas de cancer du rectum. Dans une cholécystite chronique, chez un artérioscléreux, la douleur épigastrique ayant empêché le sommeil pendant un an et demi, l'allonal a été, dit-il, de loin le sédatif le plus efficace que nous ayons pu donner.

M. R. DINKELSPIEL a eu l'occasion de donner 1 à 2 comprimés de ce médicament dans des cas de glaucome inflammatoire chronique, de coliques néphrétiques violentes, de névralgies dentaires paroxystiques, et n'a eu, dans tous les cas, qu'à se louer des résultats obtenus, grâce à cette médication.

En France, M. le Docteur MALLEIN-GÉRIN a traité avec succès, par l'allonal, un cas de névralgie dentaire et un cas d'abcès amygdalien très douloureux. Il rapporte, en outre, l'observation suivante qui est très significative.

OBSERVATION XVII

(MALLEIN-GÉRIN)

Récidive d'un cancer du sein. Douleurs violentes.

Mme Vve R..., 74 ans. En 1911, amputation du sein droit et curage de l'aisselle pour tumeur. Aucune récidive pendant 9 ans. En 1920, apparition d'œdème de la main droite, lequel cède après trois séances de radiothérapie. Depuis 1921, apparition de noyaux cutanés au niveau du bras et de la cicatrice, tendance à l'ulcération. Gros œdème du membre supérieur. Douleurs continues, avec exacerbation nocturne empêchant la malade de dormir. L'opium et la belladone n'ont qu'une action transitoire, les doses doivent être rapidement augmentées.

En juin 1923, nous donnons à la malade du somnifène : 30 gouttes procurent le sommeil au bout d'une demi-heure ; mais la malade s'éveille dans la nuit parce qu'elle souffre ; elle se rendort d'ailleurs. Peu à peu les noyaux se multiplient, apparaissent même dans le dos. Les douleurs sont violentes même le jour ; le sommeil est très compromis.

En janvier 1924, nous faisons prendre à la malade un comprimé de 0,16 d'allonal, sans résultat. Le lendemain la dose est doublée : deux comprimés à 19 heures : à 20 h. 30 la malade s'endort et s'éveille vers minuit. La dose est continuée. Au bout de trois jours, le sommeil est obtenu en une demi-heure ; la malade dort 8 à 9 heures durant, les douleurs sont bien moins violentes, même dans la journée. La dose est continuée. Aucun phénomène d'intolérance, et la malade continue à s'acheminer lentement vers la cachexie terminale.

Après le résumé de ces nombreux travaux nous allons donner les observations que nous avons pu recueillir au cours de notre étude, en traitant des malades chez lesquels la douleur causait une insomnie plus ou moins rebelle.

OBSERVATION XVIII

(Recueillie dans le service de M. le Professeur
agrégé FROMENT)

Mal de Pott, douleur, insomnie

D... Angèle, 30 ans.

Ancien mal de Pott dorsal cicatrisé. Depuis deux ans, douleurs dans les muscles intercostaux qui ont bientôt empêché la marche et l'ont confinée au lit. Au début, la malade souffrait dans les membres inférieurs et supérieurs : douleurs sourdes avec paroxysmes nets, accentués par les mouvements. Présente également une douleur lombaire, comme un lumbago. Au bout de deux mois elle ne peut plus se lever.

Actuellement : douleurs lombaires et dans les deux membres inférieurs, sans localisation élective, continue ; mais croissant d'intensité quand elle fait des mouvements ou veut se lever.

Gibbosité dorsale avec déformation thoracique.

Les douleurs ayant amené chez la malade une insomnie tenace, on lui donne chaque soir, 2 comprimés d'allonal qui permettent un sommeil calme et réparateur, de durée normale.

Aucun trouble noté du fait de la médication hypnotique.

En même temps on fait sept séances de radiothérapie et du réentraînement progressif qui amènent une atténuation marquée des douleurs et permettent ainsi, de supprimer l'allonal.

OBSERVATION XIX

(Recueillie dans le service de M. le Professeur agrégé
FROMENT)

Polomyélite antérieure aiguë avec douleurs vives et tenaces.

B... J., 16 ans et demi.

Le malade entre dans le service le 21 août 1924, présentant une paraplégie flasque survenue à la suite de troubles assez marqués de l'état général.

Pas d'antécédents héréditaires, ni personnels à noter.

Le 9 août, il a été subitement pris, le matin, de vives douleurs épigastriques, se met à vomir de la bile et éprouve de violents maux de tête. Température 38°5-39°. Signes d'irritation méningée : Kernig. Cet état persiste jusqu'au 13 août. Ce jour là, il s'éveille avec une paraplégie. A ce moment apparaissent et prédominent du côté droit de violentes douleurs lombaires. C'est dans cet état qu'il entre à l'hôpital. Au bout de quelques jours, la raideur de la nuque disparaît ; mais il souffre toujours beaucoup. Les masses musculaires des membres inférieurs sont aussi douloureuses.

L'insomnie rebelle due aux violentes douleurs que présentait ce malade a pu être heureusement combattue par 2 comprimés d'allonal donnés chaque soir, pendant une quinzaine de jours, et qui amenait chaque nuit un sommeil calme sans qu'on ait jamais observé le moindre phénomène d'intolérance.

Au bout de ce temps, le malade allait mieux, les douleurs s'étaient apaisées et il pouvait dormir sans le secours d'un hypnotique.

OBSERVATION XX

(Recueillie dans le service de M. le Professeur agrégé
FROMENT)

*Amputé de la jambe gauche. — Causalgie avec troubles
physiopathiques.*

M., L., 39 ans, employé.

Entre à l'hôpital parce qu'il souffre.

Pas d'antécédents.

Blessé le 7 septembre 1915 à la jambe gauche. Il a subi depuis de nombreuses opérations conservatrices (12). Récemment encore 6 interventions nouvelles.

Dès le jour de sa blessure le malade a commencé à souffrir et depuis n'a pas cessé. Avant d'être amputé, les douleurs partaient du pied et, très rapidement, envahissaient la jambe, la face postérieure de la cuisse et remontaient jusqu'à la région lombaire. Elles demeuraient localisées du côté gauche. La douleur devenait rapidement atroce, prenant parfois le malade comme un coup de fouet, et s'atténuait insensiblement en 4 à 5 minutes. Entre ces paroxysmes, le malade souffrait d'une manière continue. Ces paroxysmes sont provoqués parfois par le seul poids des couvertures et surtout par le port d'une jambe artificielle. L'amputation pratiquée en 1920 n'a apporté aucune amélioration. Les douleurs paroxystiques partant du moignon viennent plus fréquentes et plus violentes encore couper le fond de douleur continue qui rend le sommeil impossible.

Pour lutter contre cette insomnie tenace et ces douleurs violentes, on a d'abord donné au malade du pantopon grâce auquel il dort bien pendant la nuit.

On remplace ensuite le pantopon par 2 comprimés d'alonal donnés le soir et les résultats obtenus sont sensiblement les mêmes: sommeil calme toute la nuit. Aucun signe d'intolérance.

Cependant les douleurs sont toujours très vives pendant la journée et le malade passe dans un service de chirurgie pour subir une nouvelle opération (radicotomie).

OBSERVATION XXI

(Personnelle)

Névralgie sciatique.

D... L. Entré à l'hôpital le 9 mai 1924.

Douleurs spontanées sur le trajet du sciatique droit et à la pression des points de Valeix, avec signes de Bonnet et de Neri positifs. La marche sans canne est impossible, la marche avec une canne ou des béquilles est pénible. Le malade est cantonné au lit ou à la chaise. Aucun trouble de la sensibilité objective ; mais algies fréquentes spontanées du membre inférieur droit.

Ces douleurs fréquentes créent chez ce malade une insomnie tenace contre laquelle on donne, le soir, 2 comprimés d'allonal qui procurent 7 à 8 heures de sommeil normal, sans causer d'action nocive sur l'organisme. Pas d'accumulation.

Si l'on supprime l'allonal, le sommeil abandonne le malade qui souffre toujours pendant la journée. Il est ainsi traité pendant un mois environ. Ensuite il quitte l'hôpital pour être soigné chez lui.

OBSERVATION XXII

(Due à l'obligeance du Docteur ALBOUY)

Sciatique.

D... L., 37 ans, garçon de café.

Pas d'antécédents.

Depuis un mois environ souffre du membre inférieur gauche sur le trajet du sciatique. Ces douleurs sont accrues par la marche et légèrement calmées par le repos.

Points de Valleix douloureux, signe de Lasègue positif. Léger abaissement du pli fessier gauche. Radioscopie, toucher rectal négatifs.

Le 10 mai: 1 comprimé d'allonal, le malade déclare avoir sommeillé et moins souffert ; mais pas de vrai sommeil.

11 mai: 2 comprimés; trois-quarts d'heure après, le malade s'endort, s'éveille vers minuit ; mais se rendort presque aussitôt jusqu'au matin.

Les jours suivants, même dose, même résultat.

OBSERVATION XXIII

(Personnelle)

Néuralgie faciale.

P... R., 28 ans, peintre.

Souffre de douleurs violentes au niveau de la région sus-orbitaire droite. Ces douleurs sont intermittentes et se produisent par crises d'une heure environ.

A l'examen: œil douloureux, injecté et très larmoyant.

Il a jusqu'ici pris de l'antipyrine et de l'aspirine; mais demande un calmant plus énergique. Nous ordonnons 2 comprimés d'allonal chaque soir. Le malade revu trois semaines après a été très soulagé.

Nouvelle crise six mois plus tard traitée avec le même succès par l'allonal, à la même dose et sans le moindre inconvénient.

OBSERVATION XXIV

(Due à l'obligeance du Docteur ALBOUY)

Mastôidite opérée.

J., B., 23 ans.

Les douleurs post-opératoires sont très violentes et rendent tout sommeil impossible. L'aspirine n'ayant pas produit de sédation marquée on fait une piqûre de morphine, le malade s'endort peu après jusqu'au matin.

Le lendemain au soir, la douleur ayant réapparu très vive, 2 comprimés d'allonal produisent le même résultat que la morphine de la veille.

OBSERVATION XXV

(Personnelle)

Tabès. — Douleurs fulgurantes.

E... J. Entré le 11 mai 1924.

Troubles de la sensibilité subjective : douleurs lancinantes et fulgurantes aux membres inférieurs particulièrement au niveau des mollets. Crises viscérales gastriques par intervalles.

Pendant son séjour à l'hôpital, on donne au malade, le soir, 2 à 3 comprimés d'allonal grâce auxquels il dort calme pendant toute la nuit.

En même temps, on institue un traitement arsenical et hydrargyrique très énergique qui améliore très notablement son état et le malade quitte l'hôpital.

Aucun trouble à noter du fait de la médication hypno-analgésique.

Il nous reste maintenant à parler d'un dernier groupe de malades chez lesquels la douleur et l'insomnie sont très efficacement combattues par l'allonal. Nous voulons parler des malades atteints d'affections dentaires qu'accompagnent le plus souvent des douleurs très violentes même pendant la journée et plus encore pendant la nuit car elle semblent redoublées par l'insomnie qu'elles provoquent.

A ce point de vue, il nous faut signaler les résultats très satisfaisants obtenus en pratique odonto-stomatologique avec l'allonal, dont l'étude très approfondie a été faite par notre éminent Maître de la Faculté de Lyon, M. le Docteur TELLIER en collaboration avec M. BEYSSAC, par M. le Docteur PETITEAU qui vient de soutenir sa thèse inaugurale, très documentée, sur ce sujet et enfin en Amérique, par MM. BARTLEY, LEAWIT et FRANKEL.

M. le Docteur TELLIER, à la suite de ses observations personnelles, demeure convaincu de la réelle valeur de l'allonal.

Les auteurs américains, en même temps qu'ils signalent la toxicité très faible de ce médicament nouveau, reconnaissent que dans la pratique de leur art, il n'a jamais manqué de calmer la douleur.

Nous ne voulons pas insister longuement sur l'étude de l'allonal dans cette branche de la médecine. Elle a déjà été faite, et tout récemment, de façon on ne peut plus complète et parfaite. Cependant, pour ne pas laisser de lacune dans notre travail nous croyons devoir donner un bref résumé des conclusions de la thèse de M. le Docteur PETITEAU qui a étudié les effets de l'allonal en stomatologie, aux divers points de vue qui intéressent le praticien.

1° En tant que modificateur de l'état psychique de certains patients, avant les interventions dentaires.

2° En tant que sédatif des douleurs pré ou post-opératoires, et comme adjuvant, ou moyen préparatoire de l'action des anesthésiques dans les interventions buccales.

3° En tant que calmant des diverses névralgies d'origine dentaire, et dans son action sur l'hyperesthésie de la dentine.

A tous ces points de vue, l'allonal s'est montré un médi-

cament précieux pour le stomatologiste, non seulement pour combattre les douleurs pré ou post-opératoires; mais aussi et surtout pour modifier favorablement le psychisme des patients émotifs souvent si désagréables et chez lesquels rien jusqu'ici, en dehors des paroles d'encouragement, souvent bien insuffisantes, ne permettait d'amener le calme nécessaire à une bonne intervention. Les effets de l'allonal, à ce point de vue, apparaissent on ne peut plus nets dans les observations rapportées par l'auteur.

Les résultats obtenus ne sont pas moins remarquables et constants dans le traitement des névralgies de la face, dans les douleurs consécutives aux pulpites aiguës, dans les douleurs post-opératoires, que l'on observe si souvent après l'emploi des méthodes d'anesthésie par infiltration, malgré toutes les précautions que l'on peut prendre, ainsi que dans les alvéolites consécutives à l'extraction des dents.

Dans le traitement de la périodontite aiguë, de même, l'auteur estime que l'allonal a donné des résultats supérieurs aux autres analgésiques, employés jusqu'à ce jour.

Au contraire, les résultats obtenus dans les cas d'hyperesthésie de la dentine sont bien moins satisfaisants, sauf chez un malade. Là, l'allonal comme les autres moyens déjà préconisés pour atténuer cette sensibilité, doit, lui aussi, céder le pas à la méthode d'anesthésie par la novocaïne.

Dans le traitement des névralgies dentaires, les résultats ont été beaucoup plus heureux.

Pour la réduction des fractures du maxillaire, M. le Docteur PETITEAU n'a pas eu l'occasion d'utiliser l'allonal, dont les résultats pourraient être intéressants, car les tentatives de réduction souvent très douloureuses, provoquent des contractures musculaires réflexes qui rendent les manœuvres souvent fort difficiles et quelquefois même inefficaces.

Au cours de notre travail, nous avons eu l'occasion de recueillir quelques observations de malades atteints d'affections dentaires, auxquels nous avons recommandé l'allonal. Nous ne croyons pas utile de les donner ici, elles ne feraient que répéter celles que M. le Docteur Petiteau a rapportées nombreuses et très démonstratives, dans son étude où il s'occupe plus particulièrement de cette catégorie de malades.

TROISIÈME GROUPE

Insomnies au cours des infections des affections de l'appareil respiratoire et chez les cardiaques

Au cours de ces affections, l'insomnie est aussi un symptôme très fréquent, dû, suivant les cas, à la fièvre, aux toxines microbiennes, à la toux, aux sueurs profuses, à la dyspnée, aux palpitations.

Chez ces malades, le traitement symptomatique de l'insomnie, bien plus encore que dans certains cas du groupe précédent passe au second plan dans l'ordonnance du médecin. Néanmoins un hypnotique efficace et peu toxique, tel que l'allonal, peut être très utile en procurant au malade un repos souvent bien nécessaire, et en calmant ainsi l'agitation provoquée par les nuits sans sommeil qui l'affaiblissent encore.

MM. COMBEMALE, COURTEVILLE et NAYRAC signalent, au cours de leurs travaux un cas d'insomnie liée à une maladie infectieuse et heureusement influencé par l'allonal : l'un d'eux, atteint d'une courbature grippale fort pénible, s'est procuré une nuit de sommeil tranquille suivie d'un réveil agréable, grâce à ce médicament.

FRANCK WRIGHT signale un cas d'asthme chronique dont les paroxysmes nécessitaient trop souvent jusque-là l'adrénaline. Il a essayé de remplacer celle-ci par l'allonal qui a nettement calmé les crises et a permis de supprimer toute autre médication.

OBSERVATION XXVI

(Recueillie dans le service de M. le Professeur agrégé
FROMENT)

Bacillose de la base gauche, à forme hémoptoïque et à évolution aiguë, chez un éthylique. — Insomnie.

C... P., 58 ans, cultivateur.

Entré à l'hôpital le 15 août 1924 pour phénomènes généraux et parce qu'il tousse et crache.

Pas d'antécédents héréditaires.

Bien portant jusqu'ici. Ethylique.

Depuis un mois environ il tousse, maigrit et sent faiblir ses forces. Vient d'avoir deux hémoptysies.

A son entrée: toux fréquente qui, la nuit, l'empêche de dormir. Température 39°-39°5.

On donne au malade, le soir, 2 comprimés d'allonal, qui lui procurent pendant la nuit un sommeil plus calme. Ses quintes de toux sont moins fréquentes et lorsque l'une d'elles le réveille, il se rendort facilement.

Le malade va ensuite vers le mieux, sa toux se calme et l'on supprime l'hypnotique qui n'est plus nécessaire pour amener le sommeil.

Aucun signe d'intolérance.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier l'allonal chez les cardiaques, mais il est très probable que son action serait très appréciée par eux, il leur permettrait de vaincre l'insomnie causée par les palpitations et la dyspnée et cela d'autant mieux que ce médicament n'exerce aucune action nocive sur le cœur.

CHAPITRE IV

Résultats thérapeutiques

L'expérimentation pharmacodynamique de l'allonal avait permis d'espérer que l'on aurait enfin à sa disposition un médicament qui, par son action à la fois hypnotique, sédative et analgésique, pourrait rendre au médecin, de réels services, dans la pratique journalière.

A la suite des observations que nous venons de rapporter, nous nous croyons autorisé à conclure que l'emploi de l'allonal en clinique a bien confirmé les espoirs fondés sur les données expérimentales, et que les résultats ont été des plus encourageants.

De plus, voilà deux ans environ, que l'allonal est soumis à l'expérimentation clinique, et les nombreux cliniciens qui ont eu l'occasion de l'ordonner n'ont jamais eu de déception, sauf dans quelques cas très rares, d'ailleurs rebelles à toute autre médication. Ils n'ont pas, non plus, signalé d'inconvénient résultant de son emploi.

De notre côté, nous avons utilisé l'allonal chez quelques malades, et les résultats que nous avons pu observer, au cours de ces traitements, ne sont pas moins favorables à l'introduction de ce nouvel hypno-analgésique dans l'arsenal thérapeutique du praticien. D'après les observations déjà publiées et d'après nos observations personnelles, nous pouvons donc dire que l'allonal mérite d'être retenu et employé, dans tous les cas où son action s'est révélée efficace.

Celle-ci peut, en effet, être considérée comme d'une efficacité certaine et constante. Pour bien la mettre en évidence, nous allons répartir en trois groupes les cas dans lesquels nous avons eu l'occasion de l'employer, au cours de notre expérimentation :

1° INSOMNIE BANALE. — Nous désignons, sous ce nom, toute insomnie qui n'est pas provoquée par l'agitation ou la douleur, c'est-à-dire l'insomnie pure et simple des surmenés, de certains neurasthéniques, etc., que l'on ne peut pas rapporter à une cause évidente et qui, en général, cède facilement aux hypnotiques simples.

Dans ces cas, l'action de l'allonal a été bonne, le retour du sommeil rapide et cela avec de faibles doses : un comprimé le soir avant le coucher. Tout autre hypnotique employé chez ces malades aurait pu donner des résultats tout aussi favorables.

Par contre, la supériorité de l'allonal sur les médicaments du même genre, employés jusqu'à ce jour, est bien mise en évidence par les résultats obtenus dans les deux groupes suivants :

2° INSOMNIE DOULOUREUSE, due à une algie d'origine et de nature quelconque (traumatisme, zona, névrite, cancer comprimant un tronc nerveux, etc....) et souvent combinée à des phénomènes nerveux surajoutés qui la rendent encore plus rebelle.

Dans ces cas l'allonal montre bien toutes ses propriétés hypnotiques, sédatives, analgésiques et fait preuve d'une supériorité incontestable sur les autres agents thérapeutiques. A la suite de son emploi, on obtient le sommeil et la sédation des douleurs, sans association d'autres calmants et cela avec des doses moyennes de 2 à 3 comprimés, qui ne produisent aucune action nuisible sur les différents appareils de l'organisme.

3° L'INSOMNIE AVEC AGITATION, dans les états névropathiques ou chez les délirants aigus, comme le groupe précédent, permet bien de montrer la supériorité de l'allonal. On sait combien il est difficile aussi, chez ces malades, d'obtenir le calme et le repos. Les observations que nous rapportons, au cours de notre étude clinique, montrent combien est précieuse, pour eux, l'action de l'allonal, qui, non seulement permet d'obtenir le sommeil, mais encore une sédation durable de l'état mental.

Dans tous ces cas, le sommeil survient une demi-heure environ après l'absorption du médicament et apparaît insensiblement, sans phase d'excitation ou de dépression préalables. Ce sommeil est calme, régulier, en tous points comparable au sommeil physiologique.

Le réveil, de même, est naturel et complet d'emblée. Les malades que nous avons observés n'ont jamais accusé cette lassitude, cette céphalée, cet état de somnolence pénible que l'on a souvent reprochés à beaucoup d'autres hypnotiques. Ces constatations nous permettent de conclure que l'allonal s'élimine rapidement.

Enfin, nous n'avons jamais remarqué d'accoutumance au médicament et, au cours des traitements, nous n'avons jamais eu à renforcer les doses.

Ajoutons enfin que l'allonal n'a jamais montré d'action nocive sur les grandes fonctions de l'organisme, et nous pouvons dire que nous avons en lui un médicament qui, à côté de son activité incontestable, présente une innocuité absolue aux doses thérapeutiques.

Agissant rapidement, s'éliminant de même et permettant de trouver au réveil toute sa puissance intellectuelle, sans action nocive sur l'organisme, et ne créant pas cet état de besoin toujours si dangereux, il sera à conseiller dans tous les cas où, jusqu'à ce jour, après l'échec des hypnotiques habituels, le médecin était obligé d'avoir recours à la morphine, aux opiacés, malgré leurs terribles inconvénients.

A la suite de leurs travaux, les auteurs qui ont étudié l'allonal, indiquent aussi, dans leurs conclusions, leur appréciation sur ce médicament.

MM. COMBEMALE, COURTEVILLE et NAYRAC croient voir dans l'allonal un nouvel hypnotique, un sédatif, médicament de choix dans certaines variétés d'insomnies

douloureuses. Sa toxicité leur a paru faible, et ils pensent que les doses de 0,20 à 0,40 peuvent être ordonnées couramment. Il ne leur a pas paru donner d'accumulation.

M. MALLEIN-GÉRIN, de son côté, estime que l'allonal présente une action très nette et très constante sur l'élément douleur ; de plus, il possède des propriétés sédatives et hypnogènes excessivement intéressantes. Il calme, certes, la douleur, mais, en même temps, il apaise l'excitabilité et, progressivement, il amène le sommeil, et ce sommeil est en tous points semblable au sommeil physiologique. C'est donc bien, comme on l'a écrit, un analgésique renforcé.

Il fait remarquer, d'autre part, qu'aux doses thérapeutiques, sa toxicité est, pour ainsi dire, nulle. Les auteurs qui l'ont utilisé, dans de très nombreux cas, n'ont jamais constaté de phénomènes d'accoutumance et aucune modification de la tension sanguine n'a été enregistrée ; cependant, les doses employées ont souvent été très élevées. C'est donc un médicament très maniable, toujours très bien accepté par les malades et qui donne des résultats excessivement satisfaisants dans toutes les algies, de quelque origine qu'elles soient.

Après leurs nombreuses observations, SYDNEY, KUH et F.-J. GERTY concluent : « L'allonal est des plus efficaces dans les cas où l'agitation et l'insomnie sont dues à la douleur ou à une psychose. Son effet est moins prononcé dans les cas de troubles très violents,

où son action est équivalente à celle des hypnotiques narcotiques. Dans ces cas, il est probablement moins efficace que la morphine et l'hyoscine ; mais aussi, il est moins dangereux.

« Des doses jusqu'à six comprimés en une fois sont inoffensives. La zone maniable est donc large et la dose peut être facilement proportionnée au degré d'effet nécessaire.

« Il n'a pas été observé de dépression fonctionnelle, même avec de fortes doses.

« Les effets secondaires sont rares.

« Le médicament mérite une expérimentation en grand, étudiant exactement son effet sur les diverses fonctions et au point de vue de l'accoutumance. »

M. A. BURNS, de son côté, n'est pas moins favorable à ce nouveau médicament : « Les effets secondaires désagréables, communs avec d'autres hypnotiques, ne se sont pas manifestés.

« Aucune action sur la respiration, pas de dépression apparente de la circulation.

« L'allonal s'administre, par voie gastrique, sous la forme de comprimés dosés à 0,16 centigrammes. Notre expérimentation a démontré que :

« La dose sédatrice est de 1 comprimé.

« La dose hypnotique, de 2 comprimés.

« La dose analgésique de 2 à 4 comprimés.

« Dans ce dernier cas, la dose peut être répétée au bout d'une heure ou de deux heures.

« L'action paraît assez durable et exempte d'inconvénients secondaires. Le nouveau médicament est un remède de réelle valeur pour combattre l'insomnie et la douleur, et permet d'avoir moins souvent recours aux analgésiques stupéfiants. Dans de nombreux cas, il a agi mieux que la morphine, et même, dans quelques-uns, mieux que l'association morphine-hyoscine. »

CONCLUSIONS

I. — L'allonal est l'isopropylpropénylbarbiturate d'amidopyrine. Il a une action très nette et constante sur l'élément douleur ; mais, à ses propriétés analgésiques, viennent s'ajouter des propriétés sédatives et hypnagogues. C'est, comme on l'a dit, un « analgésique renforcé ».

II. — Ce corps est parfaitement défini. C'est un véritable produit d'addition, une combinaison sur le type d'un sel ayant un point de fusion constant à 92°5. Il se présente sous la forme d'une poudre jaune clair, peu soluble dans l'eau.

III. — L'allonal s'administre par la voie buccale, en comprimés dosés à 0,16 centigrammes.

Les travaux déjà publiés et nos observations personnelles ont montré que :

La dose hypnotique est de 1 comprimé.

La dose sédative, de 1 à 2 comprimés.

La dose analgésique, de 2 à 3 comprimés.

Dans les cas rebelles, cette dernière dose peut être répétée quelques heures plus tard, si elle n'a pas permis d'obtenir l'effet cherché, ce qui est rare. Nous estimons même préférable d'attendre au lendemain, la même dose se montrant alors efficace.

IV. — La puissance d'action de l'allonal s'est révélée incontestable. Si l'insomnie simple ne permet pas de le différencier des autres hypnotiques, sa supériorité est très manifeste dans les cas d'insomnie chez les agités ou chez les malades tourmentés par la douleur.

Dans certains cas même et chez certains sujets, on a pu le substituer aux divers opiacés, dont il ne présente aucun des inconvénients.

V. — Le sommeil provoqué par l'allonal est aussi semblable que possible au sommeil physiologique. Le réveil est facile et normal et ne s'accompagne d'aucune sensation pénible.

VI. — Le produit est atoxique, aux doses thérapeutiques, comme l'ont montré les études expérimentales et cliniques.

La zone maniable est très étendue.

Il ne produit pas de phénomènes d'accumulation ni d'accoutumance. Aucun effet sur le cœur, la circulation, les reins, les poumons n'a été observé.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LÉPINE

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 10 Novembre 1924
LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

- BARDET (D.). — Sur l'utilisation comme anesthésique général, d'un produit nouveau, le diéthyl-diallyl-barbiturate de diéthylamine. (*Bulletin général de thérapeutique*, N° 1, janvier 1921, p. 27-33.)
- BARDET (G. et D.). — Contribution à l'étude des hypnotiques uréiques. (*Bulletin général de thérapeutique*, N° 4, avril 1921, p. 173-205.)
- BOISNIÈRE. — Sur un nouvel hypnotique de la série uréique, le diéthyl-diallyl-barbiturate de diéthylamine. (*Thèse de Bordeaux*, décembre 1921.)
- BOUFLE (Paul). — Les indications thérapeutiques dans le traitement de l'insomnie. (*Progrès médical*, octobre 1905.)
- BURNS (M.-A.). — A new nonnarcotic drug which is both hypnotic and analgesic. (*New-York medical journal*, avril 1922, p. 490-491.)
- BUSQUET. — Les uréides, *La médecine*, 1924, n° 10 bis.
- CARNOT (P.) et TIFFENEAU (M.). — Sur un nouvel hypnotique de la série barbiturique: la butyl-éthyl-malonylurée. (*Compte rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, 24 juillet 1922, p. 241-244, et *Paris médical*, N° 41, octobre 1922 p. 329-334.)
- CARPENTIER (J.) et MC NELIS. — Controlling the nevous manifestations of pregnancy and the puerperium. (*The American physician*, N° 2, février 1924, p. 93-96.)
- CERNÉ (P.). — Les hypnotiques uréiques et l'analgésie obstétricale. (*Thèse de Paris*, juillet 1923.)
- CESTAN et RISER, — Somnifène, in *Paris Médical*, 1924, n° 40.

- CHAMPOUILLON (S.). — Traitement de l'insomnie par le diéthylchloracétamide. (*Thèse de Lyon*, 1923.)
- CLEISZ et PERLIS (R.). — A propos de l'accouchement sans douleur. (*Bulletin de la Société d'obstétrique et de gynécologie de Paris*, N° 9, 10 décembre 1923, p. 527-533.)
- CLEISZ et PERLIS (R.). — De l'utilisation en obstétrique du somnifène. (*Bulletin général de thérapeutique*, N° 12, décembre 1923.)
- COMBEMALE (P.). — L'insomnie. — Son traitement. (*Pratique médicale française*, N° 18, avril 1922, p. 801-807.)
- COMBEMALE, COURTEVILLE et NAYRAC. — Sur l'emploi thérapeutique de l'isopropyl-propényl-barbiturate d'amidopyrine. (*Pratique médicale française*, N° 4, avril 1923, p. 166-168.)
- COMBEMALE, VULLIEN (R.) et ASSOIGNION (P.). — Du traitement de l'insomnie des états psychopathiques par le diéthyl-diallyl-barbiturate de diéthylamine : Somnifène « Roche ». (*L'Echo médical du Nord*, N° 17, avril 1921, p. 169-177.)
- DELMAS (Paul). — A propos de l'accouchement indolore. (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris*, avril 1924, et *Journal des Praticiens*, N° 17, 26 avril 1924.)
- DENIZET et GAVAUDAN. — Nouvelle contribution à l'analgésie obstétricale par le somnifène. (*Revue Française de Gynécologie*, Paris 1924, n° 14.)
- DE ROUVILLE et MADON. — Anesthésie au somnifène intra-veineux dans les petites interventions gynécologiques. (*Bulletin de la Société d'obstétrique et de gynécologie de Paris*, avril 1924, et *Journal des Praticiens*, N° 17, 26 avril 1924.)
- DIGEON. — Un nouveau mode d'anesthésie générale (somnifène). (*Evolution médico-chirurgicale*, Paris, 1924, p. 243.)

- DINKELSPIEL (M.-R.). — Analgesia and sleep without narcosis. (*The American physician*, septembre 1922, p. 645-647.)
- DODGE (C.-H.). — The control of pain without narcosis as a medicinal treatment of dental and oral surgery. (*Dental facts*, N° 1, janvier 1924.)
- DUJOL et CLÉMENT. — L'anesthésie obstétricale par le somnifène. (*Société médicale*, 1924, p. 245.)
- FISCHER (E.) et VON MERING (J.). — Neber eine neue Klasse von schlafmitteln. (*Thérap. der gegenw.*, v. 97-101, 1903.)
- FRALICK. — The management of pelvic pain in women. (*The therapeutic gazette*, N° 4, avril 1923.)
- FRANKEL. — Combined dental anesthesia and analgesia. (*Dental Cosmos*, novembre 1923.)
- FREDET (P.) et PERLIS (R.). — Recherches sur un nouveau mode d'anesthésie générale (sommifène). (*Société Nat. de Chirurgie de Paris*, 25 juin 1924.)
- GRASSET et RIMBAUD. — Hypnotiques in *Thérapeutique des maladies du système nerveux*, 1911, O. Doin, Paris.
- GUYOT. — *Bulletin de la Société de pharmacie du Sud-Est*, 1906, p. 84.
- HAMANT (A.) et BENECH (J.). — Le Somnifène. (*Revue médicale de l'Est*, N° 19, octobre 1921.)
- HUNTE. — The causes and treatment of sleeplessness. (*Clinical journal*, London, 1898.)
- KINDLER. — Contribution à l'étude du somnifène. (*Thèse de Montpellier*, décembre 1921.)
- KORNFELD. — Pre-operative and post-operative dental analgesia. (*Dental Cosmos*, avril 1923.)
- KUH SYDNEY and GERTY. — Clinical experiences with a new hypno-analgesic. (*The thérapeutique gazette*, avril 1923.)
- LECTOURE (P.-L.). — Neurasthénie et névralgies. (*Gazette des Hôpitaux*, mars 1897.)

- LECTOURE (P.-L.). — De l'insomnie et de son traitement. (*Gazette des Hôpitaux*, octobre 1897.)
- MALLEIN-GÉRIN (A.). — La douleur et ses antidotes. (*Concours médical*, N° 8, février 1924.)
- MALLEIN-GÉRIN (A.). — Douleur et insomnie. (*Concours médical*, N° 17, avril 1924.)
- MARTINET (A.). — *Thérapeutique clinique*, Paris, 1922, Masson.
- MONTAGNAC (E.). — Du sommeil et de l'insomnie. (*Thèse de Toulouse*, 1907.)
- PERLIS (J.). — Contribution à l'étude de l'accouchement sans douleur. (*Thèse de Paris*, février 1924.)
- PETITEAU (R.). — Contribution à l'étude de l'isopropyl-propényl-barbiturate d'amidopyrine (allonal), comme médicament hypno-analgésique en médecine générale et principalement en stomatologie. (*Thèse de Lyon*, juillet 1924.)
- PEYRUS (J.). — Sur un nouveau mode d'anesthésie chirurgicale et obstétricale (sommifène). (*Prat. méd. Franç., Paris*, 1924, n° 18.)
- POUCHET. — Médication analgésique et hypnotique. Etude chimique, physiologique et pharmacologique de l'allonal. (*Progrès médical*, 21 juin 1924.)
- PRETTY (J.). — Sleeplessness. Its causes and treatment. (*Michigan Society*, 1898.)
- REDONNET (T. Alday). — Recherches comparatives sur l'action pharmacodynamique des dérivés de l'acide barbiturique. (*Archives internationales de pharmacodynamie*, xxv, 1920, et *Bulletin général de thérapeutique*, N° 2, février 1921.)
- REDONNET (T. Alday). — Estudio farmacologico del somnifeno. (*Los progresos de la clinica*, N° 145, janvier 1924.)
- RÉGIS. — *Précis de psychiatrie*, Paris, Masson.
- RICHAUD. — *Précis de pharmacologie et thérapeutique*.
- SALMON (A.). — L'insomnie, son mécanisme pathogénique. (*La clinique*, 13 mai 1910.)

- SANCHIS BANUS. — La cura de la narcosis duradera por el somnifeno. (*Medicina*, N° 1, juin 1923.)
- SAWOYER (J.). — On the causes and cure of insomnia. (*British medical journal*, 1900, II.)
- HUBLEY-SCHALL. — The therapeutics of surgical pain. (*New-York medical journal*, janvier 1923.)
- SIMONPIETRI. — Le soneryl (butyl-éthyl-malonyl-urée). Etude chimique pharmacologique et clinique. (*Thèse de Paris*, 1923.)
- TELLIER (J.) et BEYSSAC (P.). — De l'emploi de l'allonal en pratique odonto-stomatologique. (*Association des dentistes du Rhône*, 18 février 1924, et *Province dentaire*, N° 2, mars-avril 1924.)
- THOMAS (T.-W.). — (Allonal) : in the nervous patient in dentistry. (*The dental Summary*, Toledo, 1924, n° 7.)
- TRAMPOL (R.). — Le diéthyl-diallyl-barbiturate de diéthylamine dans le traitement des états psychopathiques. (*Thèse de Nancy*, juillet 1922.)
- VISMARD (P.). — De l'insomnie, ses causes et son traitement. (*Thèse de Montpellier*, janvier 1902.)
- WIKI (B.). — Recherches pharmacodynamiques sur les somnifères de la série barbiturique. (*Archives internationales de Pharmacodynamie*, fasc. I et II, 1922.)
-

TABLE DES MATIERES

Avant-propos.....	9
Introduction	11
Chapitre I ^{er} . — Etude chimique	21
Chapitre II. — Etude physiologique et pharmacologique	39
Chapitre III. — Etude clinique.....	57
Observations	60
Chapitre IV. — Résultats thérapeutiques.....	85
Conclusions.....	93
Bibliographie	95
